

Aus dem Institut für Physiologie  
des Universitätsklinikums Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin  
Direktor Prof. Dr. med. P. Persson



## DISSERTATION

# Lokale Feldpotentiale im Elektrokortikogramm und Elektroenzephalogramm des Menschen: Nachweis, Beschreibungskriterien, Anwendung

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)  
vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

Diplom-Physiker Hartmut Krüger geboren am 03. 03. 1952 in Anklam

Dekan: Prof. Dr. M. Dietel

Gutachter:	1.	Prof. Dr. P. Bartsch
	2.	Prof. Dr. U. Brandl
	3.	Prof. em. Dr. sc. K. Eckholdt

eingereicht: 06.02.1998

Datum der Promotion: 26.11.1998

## **Zusammenfassung**

Durch Kreuzkorrelation von ECoG- und EEG-Signalen hoher Bandbreite (10 - 400 Hz) mit dem Muster eines Amplituden - Zeit - Templates von 10 ms Dauer können Subpotentiale (SP) selektiert werden, die dem sogenannten „local field potential“ ähnlich sind.

Diese Ähnlichkeit ergibt sich

- a) durch den Vergleich mit dem ermittelten Amplituden – Zeit - Template des SP.
- b) durch den Vergleich mit der Lage der Quellstrukturen zur ableitenden Elektrode. Die SP - Modulanalyse liefert Potentialverteilung für jede untersuchte Elektrode. Diese ist stets in ein Nahfeld und Fernfelder organisiert, wobei die Polarität des Nahfeld der Polarität des Trigger - SP entspricht und das Fernfeld von entgegengesetzter Polarität ist. Diese Quellstrukturen sind um so kleiner, je geringer der Elektrodenabstand ist.
- c) aus der Kohärenz von SP, die im Ableitfeld auftreten. Dafür wurde die SP-Zweikanalkopplungsanalyse entwickelt.

Die einzelnen Schritte dieser SP - Methode, die sich aus der SP - event-, SP - Modul- und SP - Zweikanalkopplungsanalyse zusammensetzt, werden beschrieben und an einem Beispiel einer 30 kanaligen subduralen interiktalen ECoG - Ableitung eines Patienten mit fokaler Epilepsie unter drei verschiedenen Bedingungen (normales ECoG, ECoG mit spikes bzw. ECoG mit slow waves) sowie am Beispiel einer 30 kanaligen EEG-Ableitung eines Probanden unter drei verschiedenen kognitiven Anforderungen (relaxierte Wachheit, Kopfrechnen, beim Anhören eines Hörspiels) vergleichend demonstriert. Beide Beispiele sind repräsentativ für zwei größere Untersuchungsreihen.

## **Schlagwörter**

Lokale Feldpotentiale, Subpotential, EEG, Epilepsie

## **Abstract**

We obtained subpotentials (SP), similar to so called „local field potentials“ by application of cross - correlation on ECoG- and EEG- Signals with large band width

(10 – 400 Hz) with the pattern of an amplitude-time-template with a duration of 10ms.

This similarity is given by

- a) the comparison with obtained amplitude-time-template of the SP
- b) the comparison with the position of source-structures to the deriving electrode. The potential distribution is given by the SP – module - analysis for each investigated electrode. This SP – module - analysis is always organised in a near- and in a far-field. The polarity of the near-field corresponds to the trigger-SP and the far-field to the opposite. The smaller the source-structure, the lower the distance of the electrodes
- c) the coherence of SP in the deriving array

The SP - method, consisting of SP - event, SP - module and SP „two - channel-coupling-analysis“ is described.

The comparison between an example of an 30 channel subdural interictal derived ECoG of a patient, who was suffering from focal epilepsy, under three conditions (normal ECoG, ECoG with spikes and ECoG with slow-waves) and one of an 30 channel derived EEG of a candidate under three different cognitive demands (relaxed vigilance, doing mental arithmetic, listening to a radio serial) is demonstrated and discussed.

Both examples are representatives for two extensive serials.

## **keywords**

local field potential; sub potential, EEG, epilepsy

# **1 Literaturverzeichnis**

1	Literaturverzeichnis	3
2	Einleitung	5
2.1	Die neuronale Basis kognitiver Prozesse	6
2.1.1	Die Ordnung im Kopf	6
2.1.2	Das Chaos im Gehirn	7
2.1.3	Die Bindung zwischen neuronalem Prozeß und mentaler Leistung	9
2.2	Sind LFP im Makropotential des EEG bzw. ECoG enthalten?	12
2.2.1	Die Probleme mit höherfrequenten Signalanteilen im EEG	12
2.2.2	Die Vorteile einer Elektrokortikogramm - Ableitung	12
2.2.3	Synchronisationen im $\gamma$ -Band	13
2.2.4	Die LFP sind eigenständig generierte events neuronaler Informationsverarbeitung	14
2.2.5	Strategie des LFP-Nachweises	15
3	Arbeitshypothesen	16
4	Methodik	17
4.1	Suchtemplates	18
4.2	SP-Selektion	21
4.3	Bildung des gemittelten SP-Templates	27
4.4	Bestimmung des SP(t)-Moduls	30
4.5	Zweikanalkopplungsanalyse	32
4.6	Programmtechnische Realisierung	36
4.7	Ableittechnik und Versuchsablauf	37
4.7.1	Ableittechnik	37
4.7.2	Versuchsdurchführung	38
4.7.3	Datenbehandlung	41
5	Anwendungsbeispiele	42
5.1	Elektrokortikogrammmableitungen	42
5.1.1	SP-events in Beziehung zur ECoG-Hintergrundaktivität	45
5.1.2	SP-Dichte in Beziehung zur Hintergrundaktivität	49
5.1.3	SP-Amplituden-Zeit-Templates in Beziehung zur Hintergrundaktivität	51
5.1.4	Zeitliche Entwicklung der SP-Module	54
5.1.5	Module in der reduzierten peak-to-peak-Darstellung	57
5.1.6	$\lambda$ -Flächen	59
5.1.7	Kohärenz-Analyse im ECoG (KKD)	61
5.1.8	Kreuzkorrelation zwischen Modul und Kohärenz	64
5.2	Elektroenzephalogrammmableitungen	67

5.2.1	SP-events in Beziehung zur EEG-Aktivität bei mentaler Leistung	68
5.2.2	SP-Dichte in Beziehung zur Aufgabenstellung	72
5.2.3	SP-Amplituden-Zeit-Templates in Beziehung zur Aufgabenstellung	73
5.2.4	Zeitliche Entwicklung der SP-Module	75
5.2.5	Module in der reduzierten peak-to-peak-Darstellung	77
5.2.6	$\lambda$ -Flächen	81
5.2.7	Kohärenz-Analyse im EEG (KKD)	83
5.2.8	Korrelationen zwischen verzögerten Zweikanalkopplungen und Modul	87
5.3	EEG und ECoG im direkten Vergleich	95
5.3.1	Spektraler Vergleich zwischen EEG- und ECoG-Ableitungen	97
5.3.2	SP in simultanen EEG- und ECoG-Ableitungen	102
6	Diskussion	107
6.1	Hypothese I	107
6.2	Hypothese II	110
6.3	Hypothese III	117
6.4	Hypothese IV	121
7	Zusammenfassung	124
8	Abbildungsverzeichnis	126
9	Literatur	128

## 2 Einleitung

Trotz umfangreicher neurobiologischer Forschungstätigkeit ist es bis in die Gegenwart unklar geblieben, wie elementare Vorgänge im Nervensystem unseres Gehirns zu komplexen Prozessen integriert werden, die wir als wahrnehmendes, denkendes, fühlendes und ganzheitlich reagierendes Individuum alltäglich erleben. Dieser erkenntnistheoretische Rückstand zur integrativen Leistung unseres Gehirns ergibt sich im wesentlichen dadurch, daß sich die moderne neurobiologische Forschung vorwiegend der Untersuchung des einzelnen Neurons und seiner subzellulären und molekularen Bestandteile widmet. Bei aller Würdigung solcher Forschungsvorhaben muß jedoch bezweifelt werden, ob sich aus einer genauen Kenntnis des einzelnen Neurons zwanghaft das Verständnis seiner Rolle in hochgradig vernetzter Anordnung mit anderen Nervenzellen ergibt, bzw. das Gehirn sich letztendlich auf dieser reduktionistischen Basis erklären läßt (ENG1996).

Dieser molekularbiologischen Forschungsorientierung ist es auch geschuldet, daß die Entwicklung auf integrativem Gebiet trotz hoffnungsvoller historischer Ausgangspositionen vergleichsweise vernachlässigt wurde. Bereits Hans Berger (BER1929), der ab Ende der 20er Jahre unseres Jahrhunderts elektrische Phänomene am Kopf des Menschen untersuchte und so die Grundlagen der noch heute klinisch angewandten Elektroenzephalographie (EEG) legte, vermutete, daß intellektuelle Arbeit im menschlichen EEG eine komplexe Widerspiegelung erfährt. Und er führte aus:

„Allzugroße Hoffnungen darf man sich da natürlich von vornherein nicht machen, denn die geistige Arbeit fügt,..., nur ein geringes Mehr zu der ständig und nicht nur im Wachzustand vor sich gehenden Rindenarbeit hinzu. Es wäre aber durchaus möglich, daß dieses Mehr sich bereits in dem Elektroenzephalogramm, das die ständige Tätigkeit des Gehirns begleitet, zu erkennen geben könnte.“ (BER1936)

Andere historische Ansätze gehen auf Wolfgang Köhler (KÖH1930) und Donald Hebb (HEB1949) zurück, wobei Köhler im neuronalen Netz eine holistische Arbeitsweise vermutete und Hebb eine Objektrepräsentation in sogenannten Zellenassemblies.

Erst in jüngerer Zeit findet die systemische Betrachtung mit dem „Konnektivismus“ (RUM1986, MCM1986) eine Wiederbelebung, wonach kognitive Prozesse als Funktionen komplexer Netzwerke aufzufassen sind und nicht in direkter Weise auf die Eigenschaften einzelner Neurone reduziert werden können (ENG1996).

Bisher stehen keine Methoden zur Verfügung, die es erlauben, größere und komplexere Nervenzellnetze hinsichtlich räumlich-zeitlicher Interaktionen in Relation zu mentalen Leistungen zu analysieren. Bekannte Verfahren fußen auf der Ableitung der sog. Multiunitaktivität (**MUA**) bzw. der gleichzeitig und gleichortig erfaßten lokalen Feldpotentiale (**LFP**) mit zwei oder nur wenig mehr Elektroden, vorzüglich angewandt in tierexperimentellen Präparationen (GRA1989, ECK1988, ECK1993B).

Die vorliegende Arbeit widmet sich daher der Aufgabe, solche methodischen Voraussetzungen zum Studium neuronaler Netzwerkeigenschaften am wachbewußten Menschen zu entwickeln, die mit definierten mentalen Leistungen in Beziehung gesetzt werden können.

## **2.1 Die neuronale Basis kognitiver Prozesse**

### **2.1.1 Die Ordnung im Kopf**

Sowohl der „normale Menschenverstand“ als auch psychologische und physiologische Untersuchungen zeigen, daß der wachbewußte Mensch über zerebrale Repräsentationen verfügt, die ihm für sein gerichtetes Verhalten nicht nur die richtigen Informationen aus dem extrazerebralen Raum ins Bewußtsein spiegeln, sondern zugleich auch Erfahrungswerte aus vergleichbaren Situationen der Vergangenheit und entsprechende motorische Programme. Mit der Sicherheit seines Verhaltens bestätigt sich im Subjekt die Sicherheit seiner zentralen Repräsentationen und die Vorstellung von der Ordnung in seinem Kopf. In dieser, nur dem Subjekt zugänglichen Ordnung des ZNS ist die Organisation der repräsentationalen Prozesse in höchstem Maße determiniert, und sie müssen es sein, um schnell verfügbar Verhaltensprozesse zu intendieren und gegebenenfalls auch schnell zu korrigieren, wenn sich äußere oder innere Handlungsvoraussetzungen ändern.

Für alle fremden Einsichten in das ZNS erweist sich dieser hohe Ordnungsgrad als nicht nachvollziehbar. Anatomisch histologisch sind zwar klare und geordnete Beziehungen z. B. zwischen der Ebene der Rezeptoren und der Ebene primärer Projektionszonen des sensorischen Kortex („sensorischer Homunculus“), genauso gegeben wie vom Motorkortex zu den peripheren Skelettmuskeln („motorischer Homunculus“), die als Targetstrukturen an bestimmten Gelenken determinierte Bewegungen steuern. Was sich aber im weiten Bereich assoziativer und limbischer Strukturen abspielt und letztendlich anatomisch nur postmortal und individuumsspezifisch determinieren läßt, erhebt äußerlich ein komplexes und variables Verhalten über einen einfachen stereotypen Reflexablauf. Das, was nach Hirninfarkten oder schweren Schädel-Hirntraumen im Bereich assoziativer und limbischer Strukturen an kognitiven Leistungen temporär oder dauerhaft verloren geht, zeigt, daß diese Hirnstrukturen hinsichtlich kognitiver Leistungen an eng umschriebene Areale gebunden sind, die jedoch von Individuum zu Individuum erheblichen

Modifikationen unterliegen. Die bevorzugte Bindung kognitiver Prozesse an bestimmte Strukturen hat zum Modulkonzept der kognitiven Psychologie geführt. Zum Teil wird Ordnung dieser Module intra vitam sichtbar, wenn während definierter kognitiver Leistungen der regionale zerebrale Blutfluß (ROL1985) oder der regionale Stoffwechsel (RAI1994) sichtbar gemacht werden. Die räumliche Ordnung kognitiver Prozesse zu bestimmten Arealen der Hirnrinde verbleibt nach diesen bildgebenden Verfahren aber in anatomisch-makroskopischer Dimension, und ihre zeitliche Trägheit liegt um Größenordnungen über dem wahren Zeitbedarf dieser kognitiven Prozesse. Die Grundlagen kognitiver Prozesse können mit diesen Verfahren nicht entschlüsselt werden. Sie bestätigen aber den hohen Rang des Neokortex für die Kognition.

### **2.1.2 Das Chaos im Gehirn**

Kognitive Prozesse sind an die Nervenzellen des zentralen Nervensystems gebunden. Ihr Untergang über ein erträgliches Maß hinaus reduziert die Quantität und Qualität der Kognitionen. Ihre zu geringe Aktivierung durch unspezifische aktivierende Systeme ruft in physiologischer Dimension Schlaf, in pathologischer Dimension komatöse Zustände hervor, ihre Übererregung hingegen funktionelle epileptische Entartungen. Allen diesen Zuständen ist die Abwesenheit des Wachbewußtseins gemein. Aber es kann nicht behauptet werden, daß diese Zustandsänderungen auch mit einem Verlust kognitiver Prozesse verbunden sind. Bisher besteht keine Einigkeit darin, was letztendlich unter Kognition im neurophysiologischen Sinne zu verstehen ist. Daher scheint es sinnvoll, die Kognition allgemein an die Existenz von Nervenzellen zu binden, die bevorzugt im Neokortex vernetzt sind und außerhalb oben genannter Extreme sich in einem solchen allgemeinen Erregungsniveau befinden, daß ein einer äußerlich beurteilbaren Situation angemessenes Verhalten des Individuums resultiert.

Beurteilt man in einer solchen Situation die Tätigkeit des neuronalen Apparates mit Methoden, die eine unmittelbare Reflexion seiner Aktivität erlauben, sich z.B. an der mit der Tätigkeit eines Neurons eng korrelierten Potentialgenese orientieren, resultiert ein totales Durcheinander von potentialgenetischen Prozessen. Dabei scheint es relativ gleichgültig, ob für eine solche Expertise eine Makroelektrode benutzt wird, die über ein großes Rindenareal einige Millionen Potentialgeneratoren gleichzeitig empfängt, wie eine subdural implantierte ECoG- oder eine auf dem Skalp aufgesetzte EEG-Elektrode, oder eine Mikroelektrode, die in der Nähe einer Nervenzelle oder in dieser selbst in Position gebracht wurde. Die Vielfalt von Potentialschwankungen auf der einen Seite und die Variabilität der Zellentladung auf der anderen Seite vermitteln keine Ordnung in der Potentialgenese und keine Vorstellungen über zelluläre Vernetzungen zu flüchtigen räumlich-zeitlichen Strukturen, die als mögliches Korrelat mit Kognitionen korrespondieren. Mit EEG- oder ECoG-Elektroden werden dabei im wesentlichen zelluläre Potentialgeneratoren der Hirnrinde erfaßt, die wie Pyramidenzellen aufgrund großer Dendritenbäume offene Potentialfelder generieren und dabei senkrecht zur Oberfläche der Hirnrinde orientiert sind (LOR1992, CRE1983). Mit dieser Erkenntnis reduziert sich die Vielfalt möglicher Quellen für das EEG und ECoG im wesentlichen auf



Pyramidenzellen, ihnen ähnlich strukturierte Sternzellen und auf Mikrogliazellen, die in der Nachbarschaft dieser Pyramidenzellen, also mit senkrechter Orientierung zur Oberfläche in der Rinde eingelagert sind. Dabei kommt der Polarität eines Potentials keine große Relevanz zu, weil die Verteilung von Quellen und Senken auf den senkrecht zur Oberfläche orientierten Zellen eine in der Mitte des Kortex gelegene Phasenumkehrzone einschließt (CRE1983), so daß oberflächliche Negativierung in den höchsten Kortexschichten auf Senken oder in den tiefsten Kortexschichten auf Quellen beruht. Entsprechend Umgekehrtes gilt für oberflächlich positive Potentiale.

Das Auftreten von langsamen  $\delta$ -,  $\tau$ - und  $\alpha$ -Wellen im EEG oder ECoG ( $\delta$ -Wellen  $< 4$  Hz,  $\theta$ -Wellen  $4...< 8$  Hz,  $\alpha$ -Wellen  $8...<14$  Hz) deutet auf synchrone Zellaktivitäten im erfaßten Rindenareal, aber sie werden vordergründig im Schlaf, bei relaxierter Wachheit und im Wachkoma beobachtet, in Zuständen also, die eher mit einer Verminderung kognitiver Prozesse einhergehen. Offenbar sind zelluläre Synchronisationen in dieser Bandbreite für kognitive Prozesse nicht typisch. Vielmehr werden mit diesen „klassischen“ EEG-Bändern Summationen von inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (**IPSP**; 20...400 ms Dauer; 5...10 mV Amplitude) und in gewissen Grenzen noch die langsamen excitatorischen postsynaptischen Potentiale (**EPSP**, 10...50 ms Dauer; 10...50 mV Amplitude) erfaßt. Desweiteren ist bekannt, daß z.B.  $\alpha$ -Wellen im EEG nur dann beobachtet werden können, wenn mindestens Kortexareale von 6 cm<sup>2</sup> Größe und mehr sich in einem einheitlichen Erregungszustand befinden (STE1993).

Umgekehrt zeigen ECoG und EEG Desynchronisationen, wenn die Ebene kognitiver Verarbeitung erhöht wird (arousal, Berger-Effekt, selektive Aufmerksamkeit u.a.), was mit Leistungssteigerungen im  $\beta$ - (14...<30 Hz) und besonders im  $\gamma$ -Band (14...<50 Hz; nach Galambos bis 120 Hz; GAL1991) verbunden ist. Hans Berger beobachtete beim Kopfrechnen Frequenzsteigerungen des EEG bis zu 90 Hz (BER1936).

In den klassischen EEG-Bändern wird die obere Frequenz durch Filterung auf 30 bis 70 Hz begrenzt. Der Grund dieser Restriktion liegt in der Ausblendung von Muskelpotentialen, die als Artefakte des orofazialen Systems und der Nackenmuskulatur die höheren Frequenzbereiche im EEG stören. Sieht man von Interferenzerscheinungen im neuronalen Netz ab, so wird durch diese Begrenzung im wesentlichen die Erfassung von elementaren Potentialquellen begünstigt, die entweder an die langsamen Gliazellen gebunden sind (SOM1975) oder an inhibitorische postsynaptische Potentiale, die durch inhibitorische Synapsen bevorzugt an den Somata der Pyramidenzellen erzeugt werden. Obgleich beide, Gliazellen wie inhibitorische Synapsen, für kognitive Prozesse unerlässlich sind, so bestehen zu erregenden postsynaptischen Potentialen, die frequenzmäßig zum  $\gamma$ -Band gehören, entscheidende örtliche Unterschiede: eine postsynaptisch erregte Pyramidenzelle entwickelt mit Hilfe kollateral erregter Basketzellen eine „perifokale Hemmzone“ (CRE1983). So eine intrakortikale Hemmzone stellt sich als Zylinder von ca. 500  $\mu$ m

Durchmesser um den axialen Erregungsfocus dar. Das würde ungefähr 25000 Pyramidenzellen entsprechen. Die hemmenden Prozesse begleiten folglich die kognitiven Prozesse und umgeben sie mit einem großflächigen Rahmen. Eine Begrenzung des Frequenzbandes mit begünstigter Erfassung inhibitorischer postsynaptischer Potentiale wirkt sich im Ergebnis nachteilig auf die räumliche Auflösung einer EEG- bzw. ECoG-Ableitung aus. Umgekehrt zeigt die ereigniskorrelierte  $\gamma$ -response im Mittellatenzpotential akustisch evozierter und somatisch evozierter Potentiale (PFU1994) eine wesentlich höhere topographische Relevanz als Signalbestandteile langsamerer Wellen, wobei aber die  $\gamma$ -responses in weit geringerer Weise ereigniskorreliert sind, als langsamere Wellen.

Unabhängig von möglichen Abbildungsfehlern angewandeter Methoden, die gegeben sind durch nicht adäquate Frequenzbereiche, aber auch durch zufällige Elektrodenpositionen bezogen zu kognitiven Aktivitäten, durch zu große Elektroden mit Summationseffekten, durch die Phasenumkehrzone der Hirnrinde, ist nach Ableitungen mit single oder multi unit Elektroden die neuronale Entladungsfolge des einzelnen neuronalen Elements chaotisch strukturiert. Als Folge universaler Vernetzung sind viele dieser neuronalen Elemente parallel in verschiedenen Informationsverarbeitungsprozessen involviert und auch jedes einzelne Neuron ist offenbar in einer Vielzahl informatorischer Einheiten tätig. Unter dieser Vorstellung ist das einzelne Neuron hinsichtlich bestimmter mentaler Leistungen nicht genau determiniert, indem es, wenn es sich entlädt, stellvertretend für ein bestimmtes Merkmal feuert. Andererseits kann es auch nicht als ein vollkommen naives Element eines neuronalen Netzes interpretiert werden, weil es als Teil kognitiver Module durch Ortskoordinaten determiniert ist. Wodurch aber gewinnt das denkende Subjekt die Sicherheit seiner zentralen Repräsentationen, wenn die einzelnen Bestandteile seines Gehirns, die Nervenzellen, nur bedingt in ihrer Zuordnung zu bestimmten kognitiven Leistungen determiniert sind? Oder welche Merkmale sind es, die dem suchenden Beobachter wenigstens Grundphänomene kognitiver Prozesse im neuronalen Netz entschlüsseln?

### **2.1.3 Die Bindung zwischen neuronalem Prozeß und mentaler Leistung**

Nach einem Vorschlag von Christoph von der Malsburg 1985 (MAL1985) sind mentale Prozesse an kohärente Aktivitäten verschiedenortiger Nervenzellentladungen gebunden, die im wesentlichen durch das Merkmal „Gleichzeitigkeit“ flüchtig miteinander gekoppelt sind. Von der Malsburg hat seinen Vorschlag damit begründet, daß ein so organisiertes Netz, bezogen auf die Masse seiner naiven Elemente, extreme Kapazitätssteigerungen und damit eine bedeutende Erweiterung seiner plastischen Eigenschaften gewinnt. Inzwischen liegen zu diesem „Bindungsproblem“ tierexperimentelle Befunde vor, wonach selektive Wahrnehmungen in verschiedenen sensorischen Rindenbereichen an das Auftreten kohärenter Oszillationen gebunden sind. Hervorzuheben sind besonders die Arbeiten vom W. Freeman am Bulbus olfactorius des Kaninchens (FRE1987B), von Ch. Gray und W. Singer am visuellen Kortex der Katze (GRA1989) sowie von R. Eckhorn et al. am visuellen Kortex von Katze und Affe (ECK1993B). Dabei wurden jeweils über die gleiche

Mikroelektrode sowohl die multi unit activity (**MUA**) als auch die lokalen Feldpotentiale (**LFP**) der Umgebung dieser burstenden Neurone erfaßt und korrelationsanalytisch auf kohärente Oszillationen untersucht. Beide Phänomene erwiesen sich in der Zeit als miteinander korreliert, mithin auch nach dem Merkmal kohärenter Oszillationen als gleichwertig. Als wahrscheinlich summatives Ergebnis vieler zellulärer Einzelereignisse gehören die LFP damit zu einer Ebene oberhalb der zellulären Einzelaktivität. Ihrem Frequenzinhalt nach sind sie dem oberen  $\gamma$ -Band zuzuordnen. In ihrer zeitlichen Ausdehnung reichen sie bis zum 10 ms - Bereich hinunter. Andererseits wurden für  $\gamma$ -Band-Aktivitäten Oszillationen nachgewiesen, die sich als kohärente räumliche Muster über visuelle Kortexareale von 10 cm<sup>2</sup> und mehr darstellten und über Distanzen bis zu 48 mm nachweisbar waren (BRE1990). Diese Untersuchungen führten zum Vorschlag, daß Informationen in einem kooperativen Netzwerk verbundener Neurone durch räumlich modulierte Muster synchronisierter  $\gamma$ -Oszillationen definiert sind. Ausführliche Reviews dazu liegen von Wolf Singer (SIN1993) sowie von Wolf Singer und Charles M.Gray (SIN1995) vor.

Aus signaltheoretischer Sicht haftet diesen Untersuchungen der Nachteil einer zu großen Restriktion des Signalumfangs an. Alle betrachteten Arbeiten untersuchten die LFP in Signalen, die mit ca. 10 bis 100 Hz Bandpaßfilterung aus einem wesentlich breitbandigeren Rohsignal (Bandbreite 10kHz) gewonnen wurden. Das Frequenzmaximum ist bei einer solchen Filterung im Bereich von 50 bis 70Hz zu erwarten, wenn ein relativ breitbandiges Signal als Quelle angenommen werden kann. Damit wird das zu untersuchende Nutzsignal auf den unteren bis mittleren Bereich des  $\gamma$ -Bandes beschränkt. Es ist wahrscheinlich, daß dadurch eine Verfälschung der LFP in Form bzw. Frequenzumfang auftritt.

Der Beweis dafür, ob sich diese Beziehung zwischen selektiver Wahrnehmung auf der einen Seite und neuronale kohärente Aktivität auf der anderen Seite auch auf den Menschen übertragen läßt, steht indessen noch aus. Methodisch vergleichbare Untersuchungen mit implantierten Mikroelektroden sind am Menschen kaum ausführbar - und dann nur unter strenger medizinischer Indikation. So z.B. zur Vorklärung neurochirurgischer Eingriffe. Auf kohärente Oszillationen orientierte Fragestellungen können folglich nur eingeschränkt durchgeführt werden, womit wissenschaftlich sichere Ergebnisse kaum zu gewinnen sind. Eine Alternative wäre es, lokale Feldpotentiale und auf sie beruhende kohärente Aktivitäten aus Signalen zu gewinnen, die einerseits aus klinischen Routineuntersuchungen in größerem Umfange zur Verfügung stehen, andererseits mit der entsprechenden Bandbreite auch dann abgeleitet werden können, wenn der Patient wachbewußt ist und sich an mentalen Aufgabenstellungen beteiligt. Entsprechende Erkundungen im Hochfrequenzbereich des EEG werden jedoch im allgemeinen als wenig erfolgsversprechend eingestuft, da die Kontamination solcher Signale mit elektromyographischen Artefakten des orofazialen Systems bzw. der Nackenmuskulatur als sehr hoch eingeschätzt wird. Spezielle Untersuchungen von Eckhorn und Rösler (ECK1995) simultan mit Mikroelektroden in der Hirnrinde und mit EEG-Makroelektroden am Skalp haben am Affen zu keiner schlüssigen

Korrelation geführt. Sie kommen bei ihren Untersuchungen zu der Feststellung:

„Schnelle Oszillationen sind im EEG nicht sichtbar: Wir haben wahrscheinlich geklärt, warum extrakranial Oszillationen nicht meßbar sind, gleichzeitig intrakranial aber mit großen Amplituden vorhanden sein können. Dazu wurden beim wachen Affen gleichzeitig Mikroelektroden- und EEG-Ableitungen durchgeführt. Hierbei zeigte sich, daß auch bei sehr hohen intrakranial registrierten Oszillatorsignalen in den EEG-Ableitungen keine signifikanten Amplitudenerhöhungen bei derselben Frequenz auftraten. Selbst Kreuzkorrelationen zwischen EEG und internem Signal ergaben keine signifikanten Kohärenzen. Hierfür haben wir eine plausible Hypothese: Die Kohärenz fällt im Kortex parallel zur Oberfläche nach etwa 5 mm auf Werte unterhalb des Rauschlevels ab, d.h. Neurone in 5 mm Abstand können zwar bei entsprechend räumlich ausgedehnten Reizen gleichzeitig Oszillationen zeigen, diese sind aber im Mittel nicht mehr in ihrer Phase gekoppelt. Wenn man die Dicke des Knochens und der Schwarte sowie die Breite selbst kleiner EEG-Elektroden mit berücksichtigt (in einem einfachen Modell), dann ist es plausibel, daß sich bei EEG-Ableitungen Oszillationen verschiedener Phasenlage zu Null herausmitteln. Folgerung: Oszillationen sind wahrscheinlich auch beim Menschen vorhanden, können mit EEG-Methoden aber nicht gemessen werden. Entsprechend kritisch beurteilen wir auch Kohärenzmessungen anderer Arbeitsgruppen im gamma-Frequenzbereich“ (ECK1995).

und weiter:

„Fazit: Die Projektarbeit hat keine überzeugenden Belege dafür geliefert, daß im EEG systematische Veränderungen des gamma-Bandes auftreten, die eine funktionale Bedeutung für kognitive Prozesse haben. Bisherige Befunde in der Literatur, die angeblich solche Veränderungen im EEG beschrieben haben, sind kritisch zu bewerten. Es handelt sich u.U. um Artefakte, die auf Oberwellen der Alpha-Aktivität, auf spezifische Filterantworten oder auf eine nicht adäquate statistische Behandlung der Daten zurückzuführen sind.“ (ECK1995)

## **2.2 Sind LFP im Makropotential des EEG bzw. ECoG enthalten?**

### **2.2.1 Die Probleme mit höherfrequenten Signalanteilen im EEG**

Bei einer EEG-Analyse im Hochfrequenzbereich (EEG >30... 50Hz) sind eine Reihe von Störquellen zu beachten, die die originalen hirnspezifischen Potentialschwankungen artefiziell belasten und damit auch den Nachweis von LFP. Die Artefakte können sowohl technisch als auch biologisch verursacht sein. Von den technischen Artefakten sind 50Hz-Netzbrummen und davon abhängige, auf +/- 5Hz scharf begrenzte Oberwellen am augenfälligsten. Technische Artefakte können aber auch durch falsche Dimensionierung von Filtergrenzen und Abtastraten bedingt sein, wodurch Aliasing entsteht.

Biologische Artefakte ergeben sich hauptsächlich durch myogene Aktivitäten im orofazialen System, in der Nackenmuskulatur, in den äußeren Augenmuskeln sowie durch Aktivitäten der Innenohr- und Kopfwendermuskulatur. Diese Artefakte lassen sich begrenzen oder minimieren, indem die Versuchsperson über den Ablauf der Untersuchung informiert und entsprechend beruhigt wird und wenn körperliche Fehlhaltungen der Versuchsperson und ermüdende oder übermäßig aktivierende Versuchsabschnitte durch entsprechende Versuchsplanung vermieden werden. Ein sicherer Nachweis von LFP im EEG ist nur dann gegeben, wenn zugleich auch die Lokalisation der LFP-Quellen bewiesen ist.

### **2.2.2 Die Vorteile einer Elektrokortikogramm - Ableitung**

Beim ECoG wird mit einem größeren Nutzsignal gerechnet. Durch die subdurale bzw. epikortikale Lage der ableitenden Elektroden sind die Abstände zu den kortikalen Generatoren wesentlich geringer, aber die Abstände zu den externen myogenen Artefaktquellen deutlich größer. Um auf der Basis einer Makropotentialableitung LFP nachzuweisen, schien es daher sinnvoll, diesen Nachweis zuerst im hochfrequenten ECoG-Signal zu versuchen. Dazu boten sich interiktale ECoG-Routineableitungen an, die an Patienten mit Epilepsie beispielsweise in Vorbereitung einer epilepsiechirurgischen Intervention im Rahmen eines invasiven Monitoring durchgeführt werden, um die epileptogenen aktiven Kortexareale zu erkunden. Zugleich war - bei vorausgesetzt günstiger Lage der Ableitelektroden - die Chance gegeben, die LFP über fokalen und perifokalen Arealen zu vergleichen. Denn sofern Befunde von Modellepilepsien auf den Menschen zu übertragen sind, sind fokale epileptogene Strukturen ständig aktiv, durch paroxysmale Depolarisationsshifts ausgewiesen und durch potente Hemmprozesse eingegrenzt (ELG1984). Ein solcher Vergleich von LFP über fokalen und perifokalen Strukturen könnte folglich neue Wege bei der Suche epileptogener Strukturen im interiktalen Intervall eröffnen.

### 2.2.3 Synchronisationen im $\gamma$ -Band

Die LFP, zumindestens ihr niederfrequenter Teil (0 bis 100Hz), gehören definitionsgemäß zum  $\gamma$ -Band, welches nach neuerer Definition den Frequenzbereich von 30 bis 120 Hz umfaßt (z.B. GAL1991). In Untersuchungen von L. Marshall (MAR1996) am Institut für Physiologie der Charité Berlin konnte gezeigt werden, daß es unter den verschiedenen Versuchsparadigmen an verschiedenen Ableitorten und zu verschiedenen Poststimuluszeiten im ERP zu synchronen  $\gamma$ -Band-Aktivierungen kommt. In akustisch evozierten Potentialen (AEP) kam es im Zusammenhang mit einem mis-match-negativity-Paradigma im Mittellatenzbereich und im geringeren Umfang im Zeitbereich vom 150 bis 200 ms post stimulationem zur Abbildung von  $\gamma$ -Antworten im gemittelten ERP. Vergleichbare Ergebnisse liegen auch für SEP (PFU1993, PFU1994) und VEP (TAL1996, TAL1997) vor. Aus diesen ist zu folgern, daß die  $\gamma$ -Antworten zumindestens zum Teil ereigniskorreliert auftreten.

Die Suche nach  $\gamma$ -Antworten in den singulären ERP mit geeigneten Suchmustern zeigte jedoch einen relativ gleichbleibend hohen Anteil an  $\gamma$ -Antworten in der gesamten Signalperiode, der also, außer in den oben genannten Bereichen, im gemittelten ERP infolge Phasenverschiebung nicht abgebildet wurde (MAR1997). Mithin kann gefolgert werden, daß die höherfrequente  $\gamma$ -Band-Aktivität im gesamten untersuchten Kortex allgegenwärtig ist. Sie ist aber mit klassischen Untersuchungsmethoden, wie der ERP-Mittlung, nur sehr schwer zu erfassen, da auf Grund von geringen Phasenverschiebungen oder asynchroner Generierung nur ein geringer Anteil ereigniskorreliert auftritt. Dieser Anteil tritt in bestimmten Regionen zeitlich und örtlich synchronisiert auf und kann für das weiter oben diskutierte Bindungsproblem wesentlich sein. Dabei ist aber zu bedenken,

daß diese Kohärenzen nach Mittelung immer nur einen minimalen Anteil der insgesamt vorhandenen LFP betreffen oder einen relativ hohen Anteil mit stärker wechselnder Auftrittswahrscheinlichkeit, oder

daß nach der zeitlichen Dauer dieser Kohärenzen von 50 und mehr Millisekunden entweder stets mehrere der betroffenen LFP in Reihe auftreten oder daß in der Grundgesamtheit aller Einzelpotentiale wechselnde Kopplungswahrscheinlichkeiten dafür verantwortlich sind und

daß bei dem groben Raster der EEG-Elektroden und der Breite der Interpretation nicht auf einen relativ eng definierten Ort der Rinde geschlossen werden kann.

Um kognitive Prozesse in ihrer Vielfalt untersuchen zu können, ist es deshalb erforderlich, Suchstrategien zu entwickeln, die sich primär am aktuellen Zeitverhalten des Makropotentials orientieren und nicht auf äußere Reize oder innere Handlungsrepräsentationen und auf die von innen abhängigen, möglicherweise gemittelten Makropotentialschwankungen. So lange es nicht sicher ist, daß die Basisprozesse tatsächlich stets gleiche Raum-Zeit-Koordinaten im neuronalen

Netz besetzen, kann die Zeitstruktur eines „event related potentials“ nur einen orientierenden Rahmen setzen, um das Ergebnis von Suchoperationen am singulären bzw. kontinuierlich erfaßten Signal sekundär nach ereignisbezogen zu ordnen bzw. nach erweiternden Kriterien zu interpretieren.

#### **2.2.4 Die LFP sind eigenständig generierte events neuronaler Informationsverarbeitung**

In tierexperimentellen Arbeiten konnte mit Hilfe olfaktorischer (EEC1991), akustischer (EGG1995) und visueller Reizung (ARI1995) gezeigt werden, daß es in spezifischen Bereichen des Gehirns, insbesondere seines Kortex zu synchronen Aktivitäten von MUA und LFP kommt. Dies legt die Annahme nahe, daß die Merkmalsselektion bzw. Musterdiskriminierung hauptsächlich über die Prozesse der Zeitkodierung erfolgt. Nach Überlegungen von K. Engel, P. König und P. Singer (ENG1996) ist es eher unwahrscheinlich, daß eine komplexe Aufgabe wie die Musterdiskriminierung ausschließlich über die Hebb'schen Assemblies verschalteter Neuronengruppen mit starrer Objektrepräsentation realisiert wird. Vielmehr scheint es so zu sein, daß die Musterdiskrimination in verschalteten Neuronengruppen über synchronisierte Entladungen erfolgt, wobei die Zuordnung einzelner Neurone zu den Assemblies nicht fest, sondern den jeweiligen Umständen entsprechend angepaßt ist. Diese Zeitkodierung stellt sich dabei in Form kohärenter Oszillationen dar, wie mit Hilfe histogrammischer Untersuchungen von Zeitsignalen in verschiedenen involvierten Kortexarealen gezeigt werden konnte. Diese Oszillationen existierten dabei mehr oder weniger unabhängig vom externen Stimuluszeitpunkt.

Die Existenz von LFP und erst recht ihrer verschiedenartigen Kohärenz spiegeln mithin kognitive Prozesse bzw. deren Ausbreitung in der Hirnrinde wider, weil sie selbst - als Verursacher oder als Epiphänomen - Träger oder Begleiter dieser Funktion sind. Also müßte es auch von Vorteil sein, sie selbst als Marker zur Analyse zu verwenden und nicht eine willkürliche event-Definition. Natürlich sind dazu ergänzende Paradigmen in Anwendung zu bringen, die eine intimere Beziehung zwischen den zu untersuchenden kognitiven Prozessen und den sie bedingenden operationalen Prozessen im neuronalen Netz und vice versa ermöglichen. Dies kann aber nicht Ziel dieser Arbeit sein, in der es vordergründig um die Suche nach einer geeigneten interaktiven Ebene geht, die möglichst eng mit neuronalen Aktivitäten korreliert.

### 2.2.5 Strategie des LFP-Nachweises

LFP werden in enger zeitlicher Korrelation zur MUA generiert (vgl. auch **Abb. 4.1**). Sofern diese in Schichten des Neokortex generiert werden, ist zu erwarten, daß im Summensignal des ECoG ausreichender Bandbreite, abgeleitet an der Oberfläche des Kortex, auch LFP widerspiegelt werden, denn für diese LFP müssen gleiche Gesetze der Potentialausbreitung ober- und unterhalb der Phasenumkehrzone bis zur Rindenoberfläche als gültig angenommen werden wie für andere, beispielsweise auf der postsynaptischen Ebene. Aufgrund umfangreicher tierexperimenteller Befunde zu sogenannten kortikalen Topochronogrammen (PET1988, RAP1993) ist es sogar wahrscheinlich, daß LFP inhärente Subpotentialphänomene des erweiterten  $\gamma$ -Bandes des ECoG sind. Aus folgenden Überlegungen erscheint es daher sinnvoll, in der weiteren Arbeit nicht mehr vordergründig von LFP, sondern von Subpotentialen (abgekürzt **SP**) zu sprechen:

a) Der Nachweis kann nur auf direkter Suche der SP - events im kontinuierlich abgeleiteten Signal basieren, da wie oben ausgeführt, klassische Methoden ihre Schwierigkeiten mit der Erfassung haben. Als probates Mittel für die SP-event - Selektion bietet sich die Berechnung des Kreuzkorrelationskoeffizienten zwischen fortlaufendem ECoG-Signal und einem definierten Suchmuster für die LFP an. Dieses Muster muß so gewählt werden, daß es mindestens den Frequenzinhalt der in der Literatur beschriebenen LFP umfaßt. Die dabei anzulegenden Signifikanzkriterien zur Definition eines SP-events müssen außerdem so gewählt sein, daß sie die als recht groß zu erwartende Variabilität der LFP an der Oberfläche der Hirnrinde berücksichtigen.

b) Die Bestimmung solcher SP fußt nicht auf der simultanen Erfassung von LFP in Verbindung mit MUA mittels Mikroelektroden vor Ort, sondern die Suchstrategie erfaßt LFP - ähnliche Potentialkonfigurationen, die auf der Rindenoberfläche bzw. auf dem Skalp mit Makroelektroden abgeleitet werden. Die genaue Beschreibung der Quellorte dieser Subpotentiale als eng umschriebene, also lokal generierte Potentiale, die an die a-priori gesetzte Makroelektrode gebunden sind, rechtfertigt eine Gleichsetzung von SP und LFP.

c) Dieses Potential kann in seinem zeitlichen Erscheinen zum zugehörigen Signal als event betrachtet werden. Als „Potentialphänomen“ steht es aufgrund seiner Variabilität jedoch erst nach einer baselinennormierten und auf einen genauer zu definierenden Triggerzeitpunkt bezogenen Mittelung zur Verfügung.

d) Der Frequenzinhalt des Suchsignals wird so weit in den hochfrequenten Bereich erweitert, soweit die Möglichkeiten, die durch eine Vielkanalableitung technisch gegeben sind, dies zulassen. Die Gestalt der SP ist folglich von der technisch vorgegebenen Bandbreite abhängig. Sie kann folglich nur eine, durch die technischen Gegebenheiten limitierte Wiedergabe eines „wirklichen“ Subpotentialphänomens und damit gesuchten LFP's sein.



### **3 Arbeitshypothesen**

Aus der vorangestellten Abhandlung lassen sich die für die vorliegende Arbeit gültigen Hypothesen wie folgt formulieren:

#### **Hypothese 1:**

SP sind Potentialphänomene, die in Frequenzbereichen oberhalb des  $\alpha$ -Bandes des ECoG und EEG mit Suchtemplates nachweisbar, in Amplitude und Dichte bestimmbar, bei Erfassung mit regelrechten Elektrodenanordnungen als lokal generiert definierbar und über verschiedenen Orten nach Merkmalen der Kohärenz beschreibbar sind.

#### **Hypothese 2:**

SP sind keine biologischen oder technischen Artefakte, sondern normale Bestandteile des ECoG und des EEG. Als Bestandteile des oberen  $\gamma$ -Bandes sind sie in allen Parametern durch biologische Prozesse beeinflussbar, die mit der neuronalen und kognitiven Aktivität des Gehirns im Zusammenhang stehen.

#### **Hypothese 3:**

SP sind lokale Feldpotentiale, weil sie - unabhängig vom räumlichen Raster der abtastenden Elektroden - stets durch einen vergleichbaren Prozeß generiert werden. Die Unterschiede basieren auf der unterschiedlichen Länge interneuroner Konnektivitäten.

#### **Hypothese 4:**

Die SP-Analyse ist in ihrer Orientierung auf hochfrequente lokale Feldpotential-events eine wertvolle Ergänzung der traditionellen EEG- und ECoG-Ableitung und besonders geeignet für die noninvasive Kognitionsforschung sowie für die invasive neurologische Diagnostik am Menschen.

Die Arbeitshypothesen sind Gegenstand der Diskussion dieser Arbeit. Sie werden dort in Reflexion der hier vorgelegten Methodenentwicklung mit Demonstration erster Ergebnisse und im Lichte der Literatur geprüft.

## 4 Methodik

Folgende Vorgaben waren bei der Entwicklung der Subpotentialanalyse zu erfüllen:

Nachweis von Subpotentialen als events im erweiterten  $\gamma$ -Band (bis 400 Hz) des ECoG und EEG des Menschen,

Registrierung als event synchron zur kontinuierlichen Makropotential-Aufzeichnung,

Darstellung als gemittelttes Amplituden-Zeit-Template, Berechnung der SP-Dichte,

Kartierung der Topographie der SP-Potentialquellen,

Kartierung kohärenter Beziehungen im jeweils verwendeten Ableitsystem bei möglichst vielkanaliger Erfassung,

Aufbereitung der Daten für weiterreichende Analysen und Ergebnispräsentationen.

## 4.1 Suchtemplates

In Voruntersuchungen wurden Potentialselektionen vom niedrigfrequenten  $\gamma$ -Band bis zur Bandbreite von Aktionspotentialen mit Hilfe von Potentialverlaufsannahmen und Vorlagen aus der Literatur (z.B. „superficial responses“ und „deep responses“, ADR1936) durchgeführt.

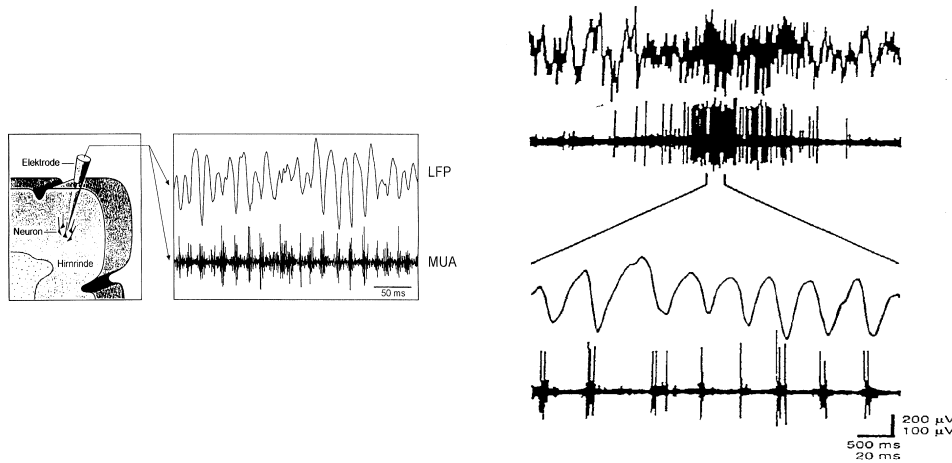


Abbildung 4.1

Links: MUA und LFP, abgeleitet über eine Mikroelektrode im Kortex. Rechts: Zusammenhang zwischen MUA und LFP bei größerer zeitlicher Auflösung der Ableitung (nach GRA1989).

Prinzipiell wären als Suchtemplate auch LFP, wie sie einleitend beschrieben wurden, geeignet. **Abb. 4.1** zeigt solche LFP, wie sie im visuellen Kortex der Katze nach retinaler Feldreizung erhalten wurden (GRA1989). Die Abbildung veranschaulicht den engen zeitlichen Zusammenhang zwischen LFP und MUA.

In allen Frequenzbereichen wurden auf der Basis solcher Suchoperationen Potential - Phänomene gefunden. Es wurde jedoch kein Bereich entdeckt, der Voraussetzungen für eine biologisch relevante Optimierung geboten hätte. Vielmehr muß davon ausgegangen werden, daß, orientiert an bestimmten Formvarianten oder Auftretswahrscheinlichkeiten des SP-Phänomens, kein optimaler Bereich existiert. Das Resultat hängt folglich ausschließlich von der entsprechenden Aufgabenstellung der Analyse und von den gegebenen technischen Voraussetzungen ihrer Realisierung ab.

Deshalb schien es sinnvoll ein Suchmuster anzuwenden, welches sich mathematisch und numerisch leicht adaptieren läßt, um der geforderten Vergleichbarkeit zum LFP in Zeitverlauf bzw. Frequenzinhalt zu entsprechen. Absolute Amplitude und Gesamtenergiegehalt spielen keine Rolle, weil zwischen Ableit- und Generierungsort mit unterschiedlichen Abständen gerechnet werden muß.

Dieses Suchmuster muß jedoch einige Grundvoraussetzungen erfüllen. So muß sein energetisches Maximum oberhalb 40 - 50 Hz liegen, weil in den meisten Untersuchungen die LFP bevorzugt oberhalb dieses Bandbereichs gefunden werden. ECoG- bzw. EEG-Bestandteile haben in diesem Bandbereich einen wesentlich geringeren Energieinhalt als ECoG- bzw. EEG-Signale im klassischen Bandbereich, weshalb sie auch sehr viel empfindlicher gegenüber technischen bzw. biologischen Artefakten sind.

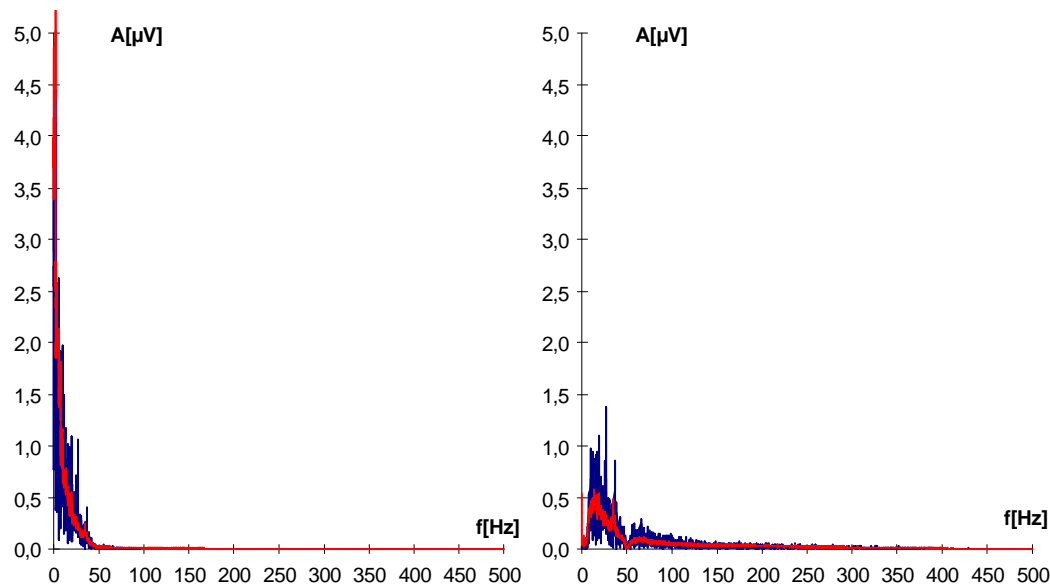


Abbildung 4.2

Links: Amplitudenspektrum einer klassischen EEG-Ableitung von 0 - 35 Hz. Rechts: Amplitudenspektrum des gleichen Probanden, jedoch mit Bandpaß von 10 bis 400 Hz. Rote Kurve: Mittelwert aus 22 EEG-Epochen von jeweils 8 s Dauer; blaue Kurve: die erste Epoche dieser Ableitung; Samplingrate 2,048 kHz

**Abb. 4.2** zeigt links das Frequenzspektrum einer ECoG-Ableitung im klassischen Bandbereich von 0...35 Hz, die mit 2 kHz sampling rate abgetastet wurde, rechts das Spektrum des gleichen ECoG-Signals im Frequenzbereich von 10...400 Hz. In der SP-Analyse wurden ausschließlich ECoG- und EEG-Signale dieser Bandbreite verwendet. In der Abbildung sind jeweils mittlere Spektren von 22 8-s-Epochen (rote Kurve) und das Spektrum der ersten 8 s des gleichen Signals (blaue Überlagerung) dargestellt. Die Vertiefung bei 50 Hz ist durch das eingeschaltete Notch-Filter hervorgerufen worden.

Desweiteren sollte dieses Suchmuster breitbandig sein, damit der erwarteten Variabilität der LFP in superfizialen ECoG-Ableitungen entsprochen wird.

Die Verwendung eines LFP aus der Literatur als Suchtemplate wurde jedoch aufgegeben, weil mit ihm die technisch vorgegebene Bandbreite nicht ausgeschöpft wurde.

Zur Lösung dieser Aufgabe wurde deshalb, stellvertretend für das LFP-Muster, ein mathematisches Modell entwickelt, mit dessen Hilfe im EEG-Signal nach entsprechenden Musterähnlichkeiten auf der Basis einer Kreuzkorrelationsanalyse gesucht wurde. **Abb. 4.3.** zeigt links dieses Template und rechts sein Amplitudenspektrum. Dieses Suchmuster läßt sich mit Hilfe der ersten Ableitung der mit -1 multiplizierten Gaußschen Fehlerverteilungsfunktion nach Formel (1) für den Zeitbereich berechnen:

$$A(t) = -C_1 \cdot t / \sigma^2 \cdot \exp(-t^2 / (2\sigma^2)). \quad (1)$$

Der Frequenzbereich ergibt sich nach Formel (2) gemäß zu

$$a(f) = C_2 \cdot \pi \cdot \sigma^2 \cdot f^2 \cdot \exp(-4 \cdot \pi \cdot \sigma^2 \cdot f^2 / 2). \quad (2)$$

Dabei sind  $C_1$  und  $C_2$  Maßstabskonstanten, die es ermöglichen, das Suchsignal an die physiologische Signalgröße anzupassen.  $\pi$  ist die Kreiszahl und  $\sigma$  hat in den Standarduntersuchungen den Wert  $\sqrt{2}$ ms.

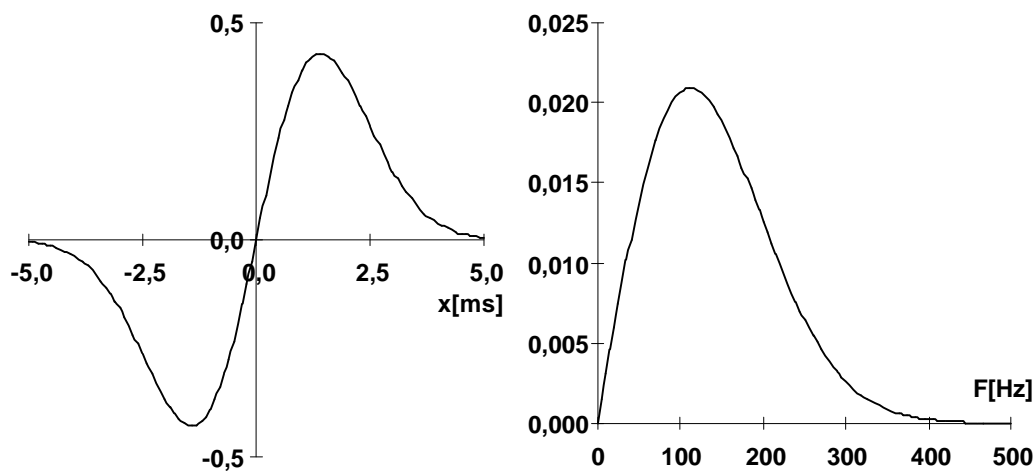


Abbildung 4.3

Amplitudenverlauf links im Zeit- und rechts im Frequenzbereich des Suchtemplates nach Formeln (1) und (2). Die Ordinaten sind in willkürlichen Amplituden-Einheiten skaliert.

Da das EEG-Signal üblicherweise als Zeitsignal vorliegt, erfolgt die Analyse im Zeitbereich. Eine Analyse im Frequenzraum erhöht den mathematische Aufwand durch die Zeit-Frequenz- und Frequenz-Zeittransformation, gewinnt jedoch keine zusätzlichen Informationen (Frequenz- und Zeitraum sind in ihrem Informationsgehalt einander äquivalent).

## 4.2 SP-Selektion

Bei der Bestimmung des Suchmusters wurden als linke und rechte Grenze die Funktionswerte gewählt, für die der Absolutbetrag  $<10^{-3}$  war. Damit ergab sich für ein Signal mit 2 kHz Abtastrate eine Suchtemplatelänge von 21 Stützstellen.

Nach E. Weber „Grundriss der biologischen Statistik“ (WEB1986) ergibt das auf dem 1%-Signifikanzniveau einen Zufallshöchstwert für den Korrelationskoeffizienten bei 19 Freiheitsgraden von  $r = 0,53$  und auf den 5%-Niveau von  $r = 0,42$ . In einer Reihe von Vorversuchen mit variabler  $r$ -Schranke konnte gezeigt werden, daß eine weitere Erhöhung von  $r$  über 0,53 hinaus zu keiner wesentlichen Abnahme der gefundenen events führte. Auf der anderen Seite brachte auch eine Verringerung der Schranke keine wesentlich anderen Ergebnisse, so daß für die weitere Analyse eine Signifikanzgrenze von 0,53 festgelegt wurde. Signalanteile, welche einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,53$  überschritten, wurden markiert.

Zur Selektion der gesuchten Ereignisse wird das Suchmuster über das EEG-Signal gleitend korreliert („moving-window-correlation“, vgl. **Abb. 4.4**). Dabei werden alle Signalanteile markiert, die mit dem Template signifikant korrelieren. Da das Suchmuster eine endliche Ausdehnung besitzt, kann nicht ausgeschlossen werden, daß für mehr als eine Stützstelle des jeweils zu analysierenden Zeitbereichs der Korrelationskoeffizient größer ist als der Zufallshöchstwert. Ohne zusätzliche einschränkende Randbedingungen würde es zu einer Mehrfach-zählung eines events kommen. Um dies zu verhindern wurde festgelegt, daß zur Selektion nur der Maximalwert des Korrelationskoeffizienten über einer Zeitspanne einer halben Template-Breite gilt. Experimentelle Untersuchungen an originalen ECoG-Ableitungen, die immer wieder als Modell verwendet wurden, sowie theoretisch-numerische Modellierungen zeigten, daß die unter dieser Festlegung erfolgte SP-event-Selektionen nicht mehr im Sinne eng beieinander liegender Ereignisse interpretiert wurden.

In **Abb. 4.4** ist das Ablaufschema der numerischen Signalanalyse bis zum SP dargestellt.

## SP-Selektion

### ECoG- bzw. EEG-Signalstruktur:

kontinuierlich, diskontinuierlich nach Markensetzung, ereigniskorreliert, in Teilzonen unterteilbar  
bandpaßgefiltert 10 - 400 Hz, Butterworth Ordnung 2, 2 kHz AD-gewandelt, 12 bit, LSB 1,3  $\mu$ V

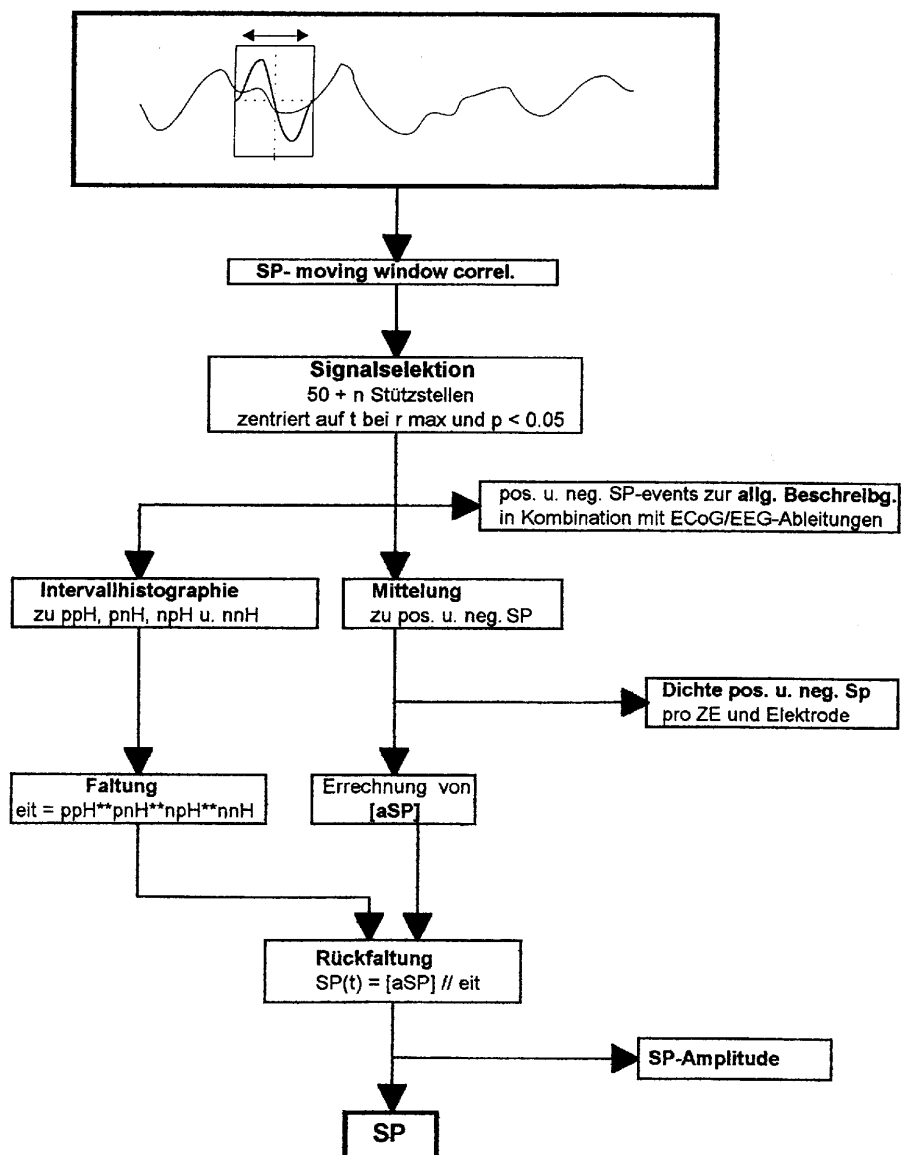


Abbildung 4.4

Ablaufschema der Suppotentialanalyse. Weitere Erläuterungen im Text.

Nach diesen Operationen liegen die Informationen über die SP-events als Marken auf dem Zeitstrahl vor. Da bei der Analyse auch das Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten berücksichtigt wird, besitzen die SP-events zusätzlich noch das Vorzeichen von  $r$ . Unter Berücksichtigung des Vorzeichens des jeweils nächsten SP-events ergeben sich vier verschiedene SP-event-Folgen:

1. positiv-positiv,
2. positiv-negativ,
3. negativ-positiv,
4. negativ-negativ.

In der nachfolgenden Abbildung ist der Ablauf einer SP-Selektion an einem ECoG-Ausschnitt in einzelnen Selektionsschritten dargestellt.

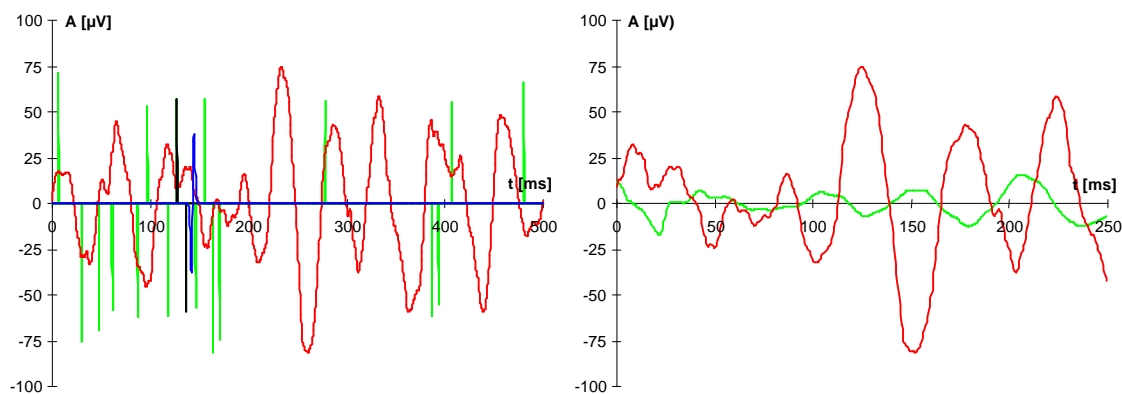


Abbildung 4.5

Links: ECoG-Ausschnitt, Ableitung der Elektrode E53 (Patient V07, rot) mit gefundenen SP-events (grün), den aktuellen SP-event (positiver schwarzer Strich), dem nachfolgenden SP-event (negativer schwarzer Strich) und dem Suchtemplate (blau). Rechts: das selektierte ECoG-Stück (rot) und das gemittelte aSP (grün).

Für die vier möglichen SP-event-Folgen wurden die Signalanteile des ECoG bzw. EEG für 10 ms vor und mindestens 40 ms nach dem maximalen Kreuzkorrelationskoeffizienten auf das SP-event zentriert ausgewählt und aufsummiert (**Abb. 4.6** und **4.7**). Weiterhin wird ein absolutes SP (**aSP**) durch separate Summierung aller selektierter EEG-Strecken gebildet, ohne dabei das Vorzeichen des nachfolgenden Korrelationskoeffizienten zu berücksichtigen. Zuvor wurden jedoch die EEG-Signalanteile mit negativem Korrelationskoeffizienten mit -1 multipliziert. (**Abb. 4.8**).



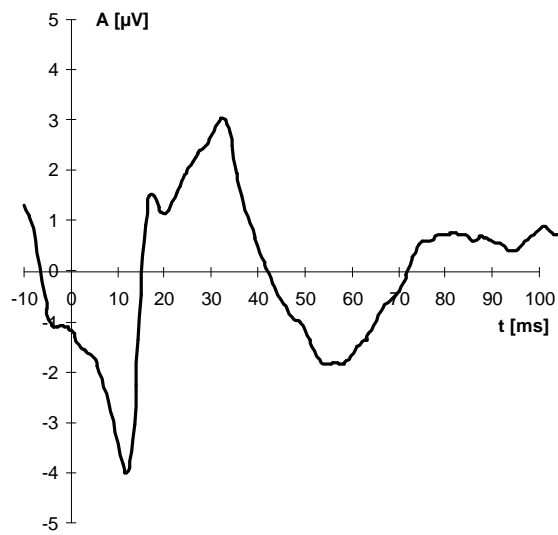
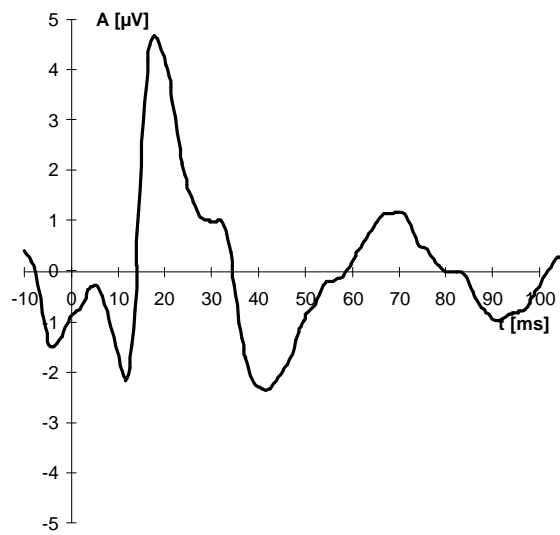


Abbildung 4.6

Mittelwert aller SP mit pos. r  
und nachfolgend pos. SP.



Mittelwert aller SP mit pos. r  
und nachfolgend neg. SP.

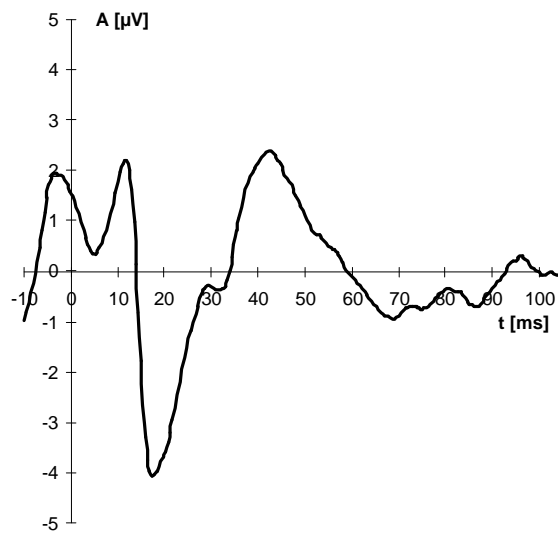
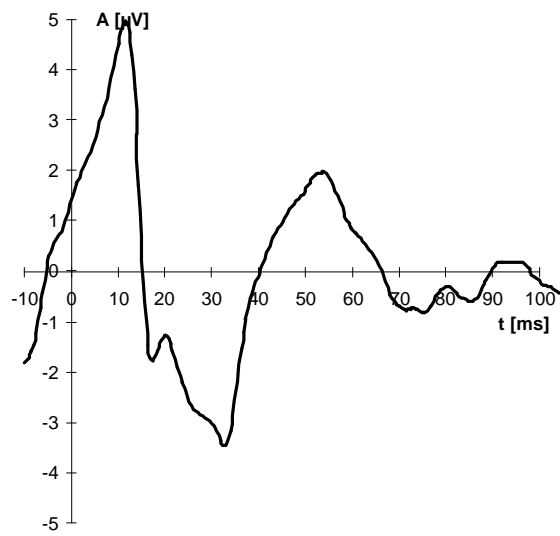


Abbildung 4.7

Mittelwert aller SP mit neg. r  
und nachfolgend pos. SP.



Mittelwert aller SP mit neg. r  
und nachfolgend neg. SP.

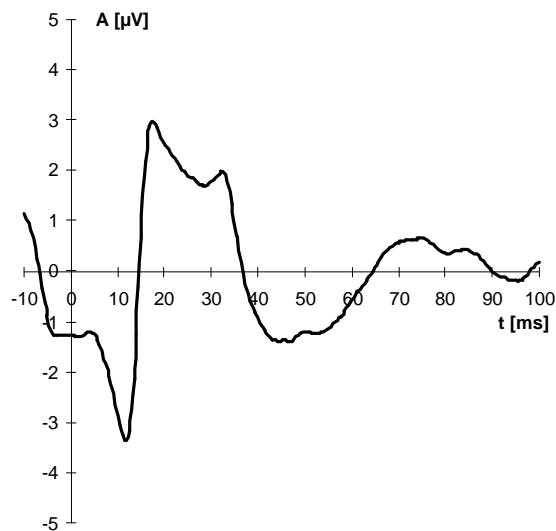


Abbildung 4.8

Absolutes SP (aSP).

Bei diesem Verfahren wurde jedoch nicht nur das Vorzeichen des nächsten SP -events, sondern auch das Zeitintervall zwischen jeweils zwei SP-events bestimmt. Diese Intervalle wurden nach den vier verschiedenen SP-event-Intervallmöglichkeiten histographiert:

**ppH; pnH; npH; nnH.**

„H“ steht dabei für Histogramm, „p“ für positive, „n“ für negative SP-events. Entsprechend wurde für die absoluten aSP ein Histogramm ohne Berücksichtigung der Polaritäten der Korrelationskoeffizienten erstellt:

**abH,**

wobei „ab“ für absolut steht.

Die **Abb. 4.9** und **Abb. 4.10** zeigt Beispiele dieser Histogrammbildung. Zur Kennzeichnung der verschiedenen Quellbedingungen wurden die auf 1 relativierten Häufigkeiten mit den jeweiligen Vorzeichen versehen.

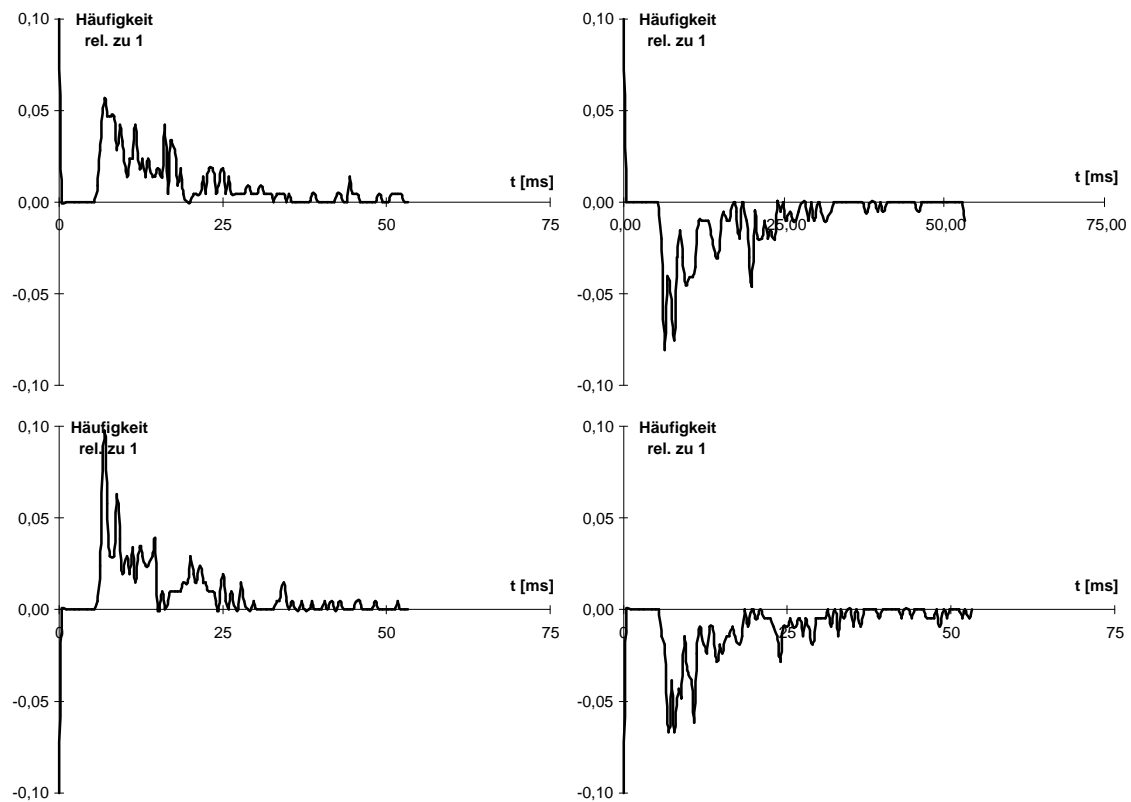


Abbildung 4.9

Oben links: Intervallhistogramm zwischen positiven und positiven SP-events. Oben rechts: Intervallhistogramm zwischen positiven und negativen SP-events. Unten links: Intervallhistogramm zwischen negativen und positiven SP-events. Unten rechts: Intervall histogramm zwischen negativen und negativen SP-events.

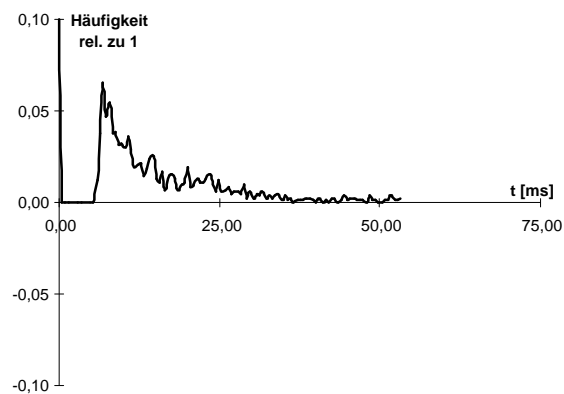


Abbildung 4.10

Absolutes Histogramm.

### 4.3 Bildung des gemittelten SP-Templates

Die in den mittleren positiven, negativen oder absoluten SP enthaltenen „Nachwellen“ (vgl. **Abb. 4.6 - 4.8**) entstehen, wenn in dem bei der SP-Selektion ausgewählten Zeitintervall weitere SP-events enthalten sind und diese mitgemittelt werden. Aus gleichem Grunde muß davon ausgegangen werden, daß solche Superpositionseffekte auch das Amplituden-Zeit-Template der selektierten SP - events verfälschen. Es galt deshalb ein Verfahren zu entwickeln, welches die verfälschenden Einflüsse sukzessiv miterfaßter SP nachträglich aus dem Mittelungsprozeß eliminiert. Da durch die Ermittlung der Intervallhistogramme der Störeinfluß nachfolgender SP-events mit gemitteltem Amplituden-Zeit-Template als bekannt angesehen werden kann, ist mit Hilfe einer Rückfaltung auf das „wahre“ Amplituden- Zeit-Template eines SP - events zu schließen. Die vier verschiedenen Intervallhistogramme sind dabei als Maß für die Wahrscheinlichkeit aufzufassen, nach welcher Zeit einem SP bestimmter Polarität ein weiteres in bestimmter Polarität folgt. Um einen allgemeinen Ausdruck für die Ermittlung wahrer Amplituden-Zeit-Templates für die SP zu erhalten, ist es notwendig, für diese Rückfaltungsoperation einen entsprechenden event-interval-term (**eit**) zu bilden. Dieser ergibt sich durch Faltung der einzelnen Intervallhistogrammkategorien zu:

$$\mathbf{eit = ppH^{**}pnH^{**}npH^{**}nnH} \quad (3)$$

Dabei wurde - wie bei der aSP-Bildung - die Invertierung der selektierten Signalstrecken negativer SP-events berücksichtigt, indem das entsprechende Intervallhistogramm ebenfalls invertiert wurde. Da Faltungs- und Rückfaltungsoperationen kommutativ sind, ist die Stelle, an der die entsprechende Polarität berücksichtigt wird, nicht unbedingt vorgeschrieben. In dem dargestellten Beispiel eines berechneten **eit** (vgl. **Abb. 4.11**) sind in bestimmten Zeitbereichen negative „Häufigkeiten“ zu finden. Dies erklärt sich durch SP-events, die von einem event mit entgegengesetzter Polarität gefolgt werden.

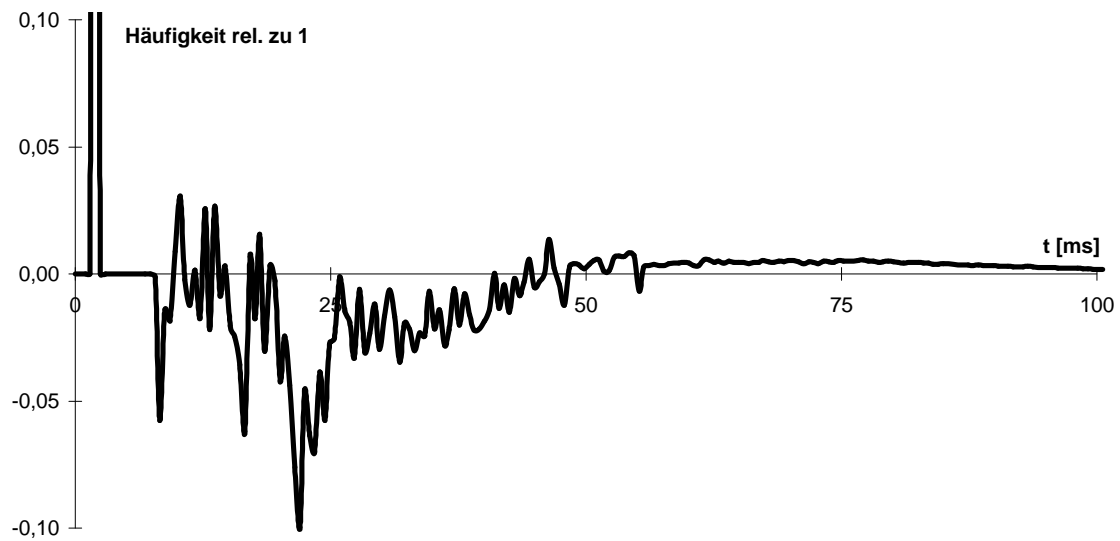


Abbildung 4.11

eit der Ableitung E59 (Patient V02, Bedingung M0, siehe 4.1) nach Formel (3).

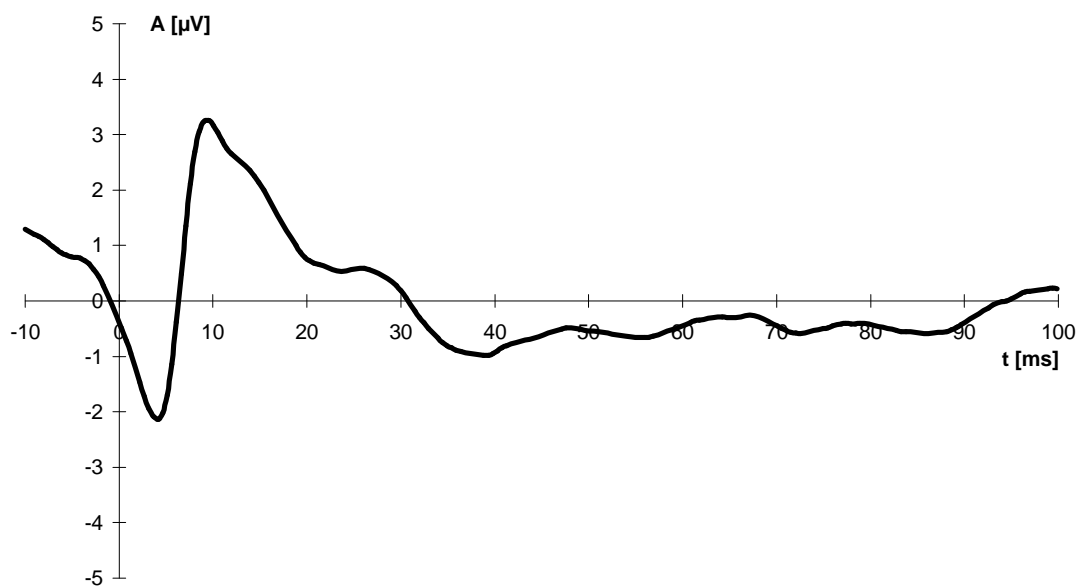


Abbildung 4.12

eit der Ableitung E59 (Patient V02, Bedingung M0, siehe 4.1) nach Formel (3).

Mit Hilfe dieses Terms kann aus dem aSP das „wahre“ Subpotentialtemplate **SP(t)** durch Rückfaltung berechnet werden:

$$\mathbf{SP(t)=aSP//eit} \quad (4)$$

Dieses SP-event wird im folgenden als **Subpotential (SP(t))** bezeichnet. Ein Beispiel ist in **Abb. 4.12** dargestellt.

In weiteren Schritten werden an diesen rückgefalteten SP(t) die Spitze-Spitze-Amplituden (negativ-positiv) in  $\mu\text{V}$  und die Dichte in SP - events/s und Elektrode bestimmt und zur weiteren Bearbeitung gespeichert.

Die angeführten mathematischen Operationen wurden nach Formeln in „Numerische Methoden“ (BJO1972) und „Praktische Analyse durch Faltungsoperationen“ (STE1976) entwickelt. Die Unterprogramme wurden mit bekannten, in diesen Büchern angegebenen analytisch - integrierbaren Funktionen und deren Lösungen getestet. Dabei wurde die Faltung durch Approximationen mittels Trapezintegralformel und die Rückfaltung mit Hilfe der FFT berechnet. Die Fehler, die sich durch die numerischen Näherungsverfahren ergaben, wurden bei allen Verfahren mit weniger als 1% bestimmt. Es zeigte sich in beiden Richtungen eine sehr große Stabilität gegen kleine Abweichungen. Auch die mehrmalige Anwendung der Faltung und Rückfaltung im Wechsel brachte keine signalverfälschenden Abweichungen, so daß die Unterprogramme ohne Bedenken genutzt werden können.

Die beschriebene Methodik läßt sich in jeder möglichen elektrischen Potentialableitung anwenden. So z.B. in der üblichen referenziellen Form, wenn alle Ableitkanäle auf eine entfernte indifferente Vergleichselektrode bezogen sind, oder wenn aus der Anordnung der Ableitelektroden bipolare Ableitungspaare gebildet werden, oder wenn aus der Schar gegebener Ableitungen eine common-reference-Ableitung berechnet wird.

Im Fall der bipolaren Ableitung wird von allen n-1 Ableitkanälen das Potential des gewählten Referenzkanals abgezogen, im Falle der common-reference-Ableitung wird für jede Zeitstützstelle der Mittelwert aus den Potentialwerten aller n Ableitkanäle gebildet und als Referenzpotential in der Berechnung der Differenzspannungen verwendet.

#### 4.4 Bestimmung des SP(t)-Moduls

Ein entscheidender Schritt in der SP-Analyse besteht im Nachweis des SP-events als lokalisiert generiertes Potentialphänomen. Denn nur so kann an EEG- wie an ECoG-Ableitungen bewiesen werden, daß es sich um ein dem LFP vergleichbares Phänomen handelt und nicht um ein artefizielles Phänomen, welches aufgrund von Fernfeldwirkungen seinen Ursprung einer nahegelegenen Muskulatur verdankt. Dazu muß mit kinematographischer Präzision gezeigt werden, daß das SP-event tatsächlich vor Ort entspringt, eine Phase feldförmiger Ausbreitungen durchläuft, um dann wieder zu verschwinden. Dazu ist die Ableitung einer größeren Kortexoberfläche mit regelrechter Elektrodenanordnung erforderlich, um unter einer Elektrode, die als Trigger für die Selektion im gesamten Bereich dieser Ableitung verwendet wird, die SP-events zu evaluieren und zugleich unter den übrigen Elektroden diejenigen Potentialreflexionen zu bestimmen, die infolge elektrotonischer Ausbreitung durch das Dielektrikum des Kortex und übriger Gewebe respektive durch die vorgebahnten Netzwerkstrukturen der neuronalen Materie auf diese Elektroden übertragen werden.

Bezieht man die Potentialverteilung jeweils auf Zeitbereiche des größten Potentialgradienten des SP(t) im Triggerkanal, der sich als peak-to-peak-Amplitude und korrespondierend auch in den abhängigen Ableitkanälen ergibt, kommt man zu einer vereinfachenden Abbildung des Moduls. Dieser Begriff wurde in Analogie zum anatomischen Ausbreitungsgebiet (SZE1975) eines Neurons gewählt, welches differenziert ist in ein afferentes oder dendritisches Modul und in ein efferentes Modul, welches das Verbreitungsgebiet aller terminaler Verzweigungen des Axons definiert. Beide sind verbunden durch das Axon, das als Leitungsmodul fungiert.

Eine erweiterte Verfahrensweise der Modulanalyse beschränkt sich nicht auf die Werte des größten Potentialgradienten im Triggerkanal, sondern ermöglicht die Module für jeden Zeitpunkt im Ablauf des SP zu bestimmen. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es möglich, Beziehungen zwischen den Kanälen zu erfassen, die in der reduzierten Form nicht sichtbar sind.

Die nach dieser „Modulanalyse“ erhaltenen Ergebnisse sind als zeitliche Änderung der räumlichen Potentialverteilung zu verstehen, die sich durch elektro-tonische Ausbreitung ergibt. Physiologisches Gewebe leitet als Leiter zweiter Ordnung mit ca. 20.000 km/s, wodurch ein irgendwo im Kortex entstehendes elektrisches Signal in weniger als 10 ns jeden anderen Punkt auf dem Kortex erreicht. Da die elektrotonischen Ausbreitungszeiten über die hier gegebenen Entfernungen im Vergleich zur Abtastzeit (ca. 0,5 ms) unendlich klein sind, kann die Zeitdifferenz zwischen der Messung der einzelnen Kanäle mit  $\Delta t=0$  angenommen werden.

## SP-Modulanalyse

### **ECoG- bzw. EEG-Signalstruktur:**

kontinuierlich, diskontinuierlich nach Markensetzung, ereigniskorreliert, in Teilzonen unterteilbar  
bandpaßgefiltert 10 - 400 Hz, Butterworth Ordnung 2, 2 kHz AD-gewandelt, 12 bit, LSB 1,3  $\mu\text{V}$   
mehrkanalig, vorzugsweise Elektrodengrid, common reference.

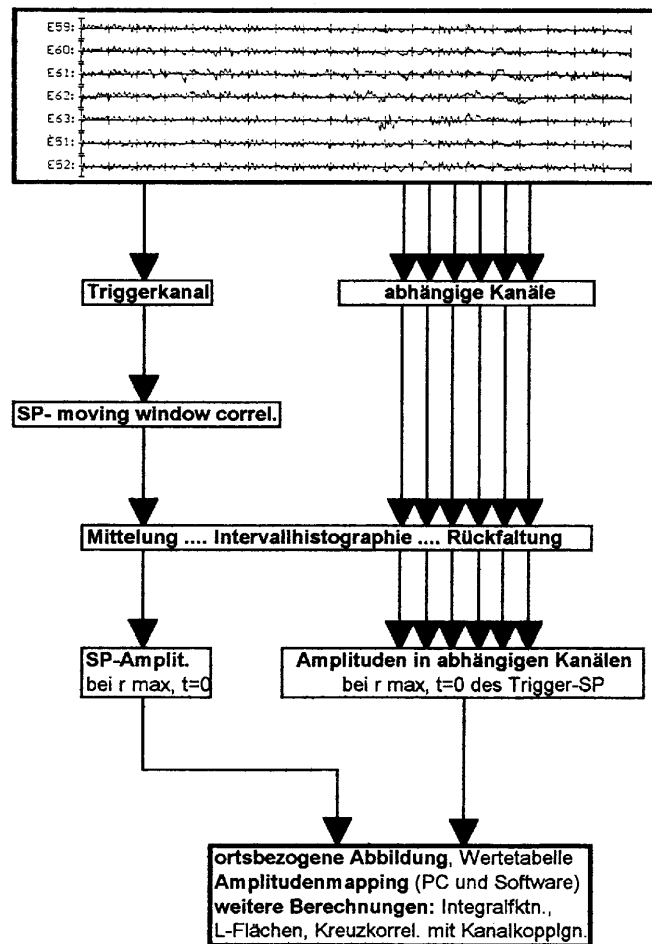


Abbildung 4.13

Ablaufschema der Modulanalyse. Weitere Erläuterungen im Text.

Es bietet sich an, die Daten der SP-Modulanalyse auch zur Berechnung räumlicher Potentialgradienten im Nervengewebe zu verwenden. Solche Gradienten könnten zum Beispiel passive oder aktive Netzwerkeigenschaften anzeigen, die sich als Folge einer Störung oder erhöhten kognitiven Anforderung im Nervennetz ergeben. Schließlich bestand auch das Bedürfnis nach einer Meßgröße, die sich stellvertretend für die recht komplizierte Modulkonfiguration als einfache statistische Prüfgröße eignet. Es liegt nahe, dafür einen Gradienten zu verwenden, der, wie die Längskonstante  $\lambda$  auf die Ausgangsamplitude  $E_0$  bezogen, diejenige Strecke angibt, über der das Potential auf seinen 1/e-ten Anteil abgefallen ist, woraus die sogenannte „ $\lambda$ -Fläche“ durch räumliche Integration bestimmt wird.



Der von der Elektrodenanordnung vorgegebene Gitterabstand von 1 cm ergibt nur eine sehr grobe Abschätzung für die  $\lambda$ -Fläche. Darum wurde ein EXCEL-Makro zur Interpolation („Pocketbook of Mathematical Functions“ S. 376, ABR1984) eingesetzt, mit dessen Hilfe die Flächenintegration mit einem Gitterabstand von bis zu minimal 0,05mm durchgeführt werden kann. **Abb. 4.14** veranschaulicht als Beispiel links ein Modul und rechts die korrespondierende  $\lambda$ -Fläche.

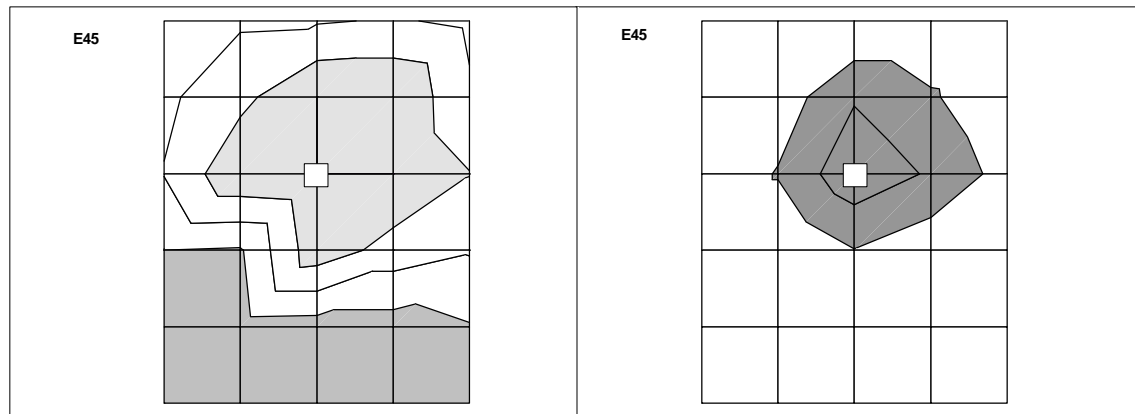


Abbildung 4.14

Links: Beispiel eines Moduls, hellgrau positive, dunkelgrau negative Amplitudenbereiche; rechts: die korrespondierende  $\lambda$ -Fläche. Die weiße viereckige Marke kennzeichnet die Lage der Elektrode E 45 (Patient V02, Bedingung M0, siehe 4.1) im Ableitfeld.

#### 4.5 Zweikanalkopplungsanalyse

Ein Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer Analysemethodik, mit der die Erfassung und Beschreibung kognitiver Prozesse des Menschen möglich ist. Nach übereinstimmender Auffassung sind kognitive Prozesse als Funktionen komplexer Netzwerke aufzufassen und nicht in direkter Weise auf einzelne Neuronen zu beziehen (ENG1996). Mentale Prozesse zu erfassen und zu beschreiben erfordert folglich Voraussetzungen, räumlich-zeitliche Wechselwirkungen zwischen verschiedenen simultan abgeleiteten Bereichen der Hirnrinde zu ermitteln. Wie bereits beschrieben, sind kohärente Oszillationen für das wahrnehmende Subjekt wahrscheinlich wichtigste Voraussetzung für das Erkennen („binding by synchrony“ Hypothese von Ch. von der Malsburg MAL1985). So erwiesen sich primär erfaßte kohärente Aktivitäten auf der Ebene der MUA bzw. LFP als probates Mittel zum Studium der Merkmalsselektion in neuronalen Netzen (Singer et al, ECK1988, ECK1993B).

Im Rahmen dieser Aufgabenstellung galt es daher, in mehrkanaligen Ableitsystemen auch den Anteil an kohärenten SP zu bestimmen. Basis dieser Bestimmung ist hierbei jedoch nicht die Kreuzkorrelationsfunktion unmittelbar und verschiedenortig abgeleiteter Signale der MUA oder LFP, sondern ausschließlich das Merkmal „Gleichzeitigkeit“, das definitiv auf  $\pm 1$  Stützstelle der A/D-Wandlung festgelegt wurde. Dieser vereinfachte Ansatz ist naheliegend, weil zuvor jedes

kohärente SP(t) als Folge einer signifikanten Kreuzkorrelation mit dem gleichen Suchtemplate ermittelt wurde (siehe **Abb. 4.15**).

Da als Grundlage dieser SP(t)- Kohärenz lediglich das zeitlich definierte Erscheinen von SP(t) in verschiedenen Bereichen des Ableitsystems gilt, wird diese räumlich-zeitliche Beziehung im folgenden als Kopplung bezeichnet. Nach anfänglichen Versuchen mit einer sehr unübersichtlichen Kopplungsanalyse mit zwei bis n miteinander verkoppelten Kanälen eines Ableitsystems wurde auf diese Form der Kopplungsanalyse verzichtet. Der Grund dafür ist leicht erklärt: der Umfang der Ergebnismatrix wird durch die Kombinationsmöglichkeiten der Ableitkanäle untereinander extrem vergrößert und ergibt sich als Summe aller möglichen Binomialfaktoren bei n Ableitkanälen zu

$$\sum_{i=1}^n \binom{n}{i} = 2^n - 1 \quad . \quad (5)$$

Bei einem Ableitungssystem mit beispielsweise 8 Ableitkanälen ergibt das 255 Kombinationsmöglichkeiten und für ein Ableitsystem mit beispielsweise 32 Ableitkanälen 4.294.967.295 Kombinationsmöglichkeiten.

Deshalb wurde für eine praktikable Anwendung ein Zweikanalkopplungsmodell favorisiert und die Analyse sämtlicher Kopplungen durch die Kombinatorik der miteinander zu vergleichenden Kanäle bewältigt. In der Folge entsteht dadurch eine deutlich reduzierte Ergebnismatrix von  $n \cdot (n-1)$  Kopplungswerten, wenn n die Kanalzahl des Ableitsystems bezeichnet. Diese Matrix vergrößert sich um den Faktor 4, wenn die Polaritäten der kohärenten SP(t) berücksichtigt werden, und entsprechend um die Anzahl eingebrachter zeitlicher Verzögerungsschritte. Daß diese Zwei-Kanal-Kopplungen ein Analogon zu kohärenten Oszillationen liefern, ist auf Grund des verwendeten mathematischen Verfahrens einsichtig. Denn sowohl die Berechnung kohärenter Oszillationen (siehe oben) wie die Zweikanalkopplung beruhen letztendlich auf Korrelationsrechnungen. Zum Unterschied zu den in der Literatur beschriebenen kohärenten Oszillationen werden hier jedoch die EEG-Epochen nicht direkt miteinander verglichen, sondern die Ähnlichkeit zweier Signale zu einem bestimmten Zeitpunkt wird über die Ähnlichkeit jedes einzelnen Signals zu diesem Zeitpunkt mit einer theoretischen Modellannahme bestimmt. Dieses Vorgehen hat den Vorteil eines erheblich verringerten Rechenaufwandes, aber den Nachteil, daß nicht alle eventuell vorhandenen Kohärenzen, sondern nur die, die mit der Modellannahme übereinstimmen, erkannt werden.

Der ermittelte und auf die Gesamtdichte der SP(t) normierte Anteil wird als **Kanal-Kopplungs-Dichte (KKD)** bezeichnet und in der folgenden Schrittfolge ermittelt:

- a) Im Triggerkanal wird ein event gesucht und festgehalten.
- b) Danach wird in der zeitlichen Umgebung des SP-events in allen anderen n-1 Kanälen des Ableitsystems nach SP-events gesucht.
- c) Für jede Kanalkombination wird die Zahl gleichzeitiger events gezählt. Als „gleichzeitig“ werden alle SP(t) definiert, die eine maximale Ungleichzeitigkeit von +/- einer Stützstelle aufweisen, was bei einer Samplingrate von 2 kHz +/- 0,5 ms entspricht.
- d) Diese Anzahl der gleichzeitigen SP wird auf die Anzahl der SP im Triggerkanal normiert und als KKD angegeben.
- e) Alle Kanäle des Ableitsystems fungieren nacheinander als gleichberechtigte Triggerkanäle.

Orientiert an der A/D-Wandlungsrate ist es leicht möglich, diesen Ansatz zu erweitern und in den Vergleich distant ermittelter SP(t) diskrete Verzögerungsschritte einzubringen. Da im Zusammenhang kognitiver Prozesse auch zeitliche Wirkungen innerhalb des kortikalen Netzwerkes eine Rolle spielen, wurde die Möglichkeit geschaffen, innerhalb einer SP-Kopplungsanalyse auch nach zeitlich verzögerten Kopplungen zu suchen. Dies wurde so realisiert, daß in bis zu 32 Zeitverzögerungsklassen zwei events von einer bis zu 10 Stützstellen, entsprechend 0,5 bis 5 ms bei 2 kHz sample rate detektiert werden können, was einer maximalen zeitlichen Verschiebung von 160 ms entspricht. Der weitere Programmablauf ist mit der Zweikanalkopplungsanalyse identisch.

## SP-Kanalkopplungsanalyse

### **ECoG- bzw. EEG-Signalstruktur:**

kontinuierlich, diskontinuierlich nach Markensetzung, ereigniskorreliert, in Teilzonen unterteilbar  
bandpaßgefiltert 10 - 400 Hz, Butterworth Ordnung 2, 2 kHz AD-gewandelt, 12 bit, LSB 1,3  $\mu\text{V}$   
mehrkanalig, vorzugsweise Elektrodengrid.

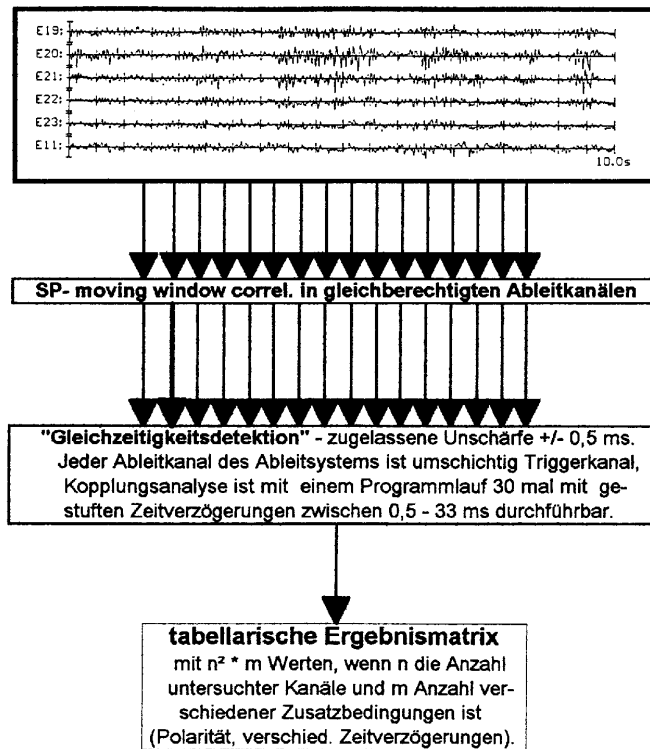


Abbildung 4.15

Ablaufschema der SP-Zweikanalkopplungsanalyse.

#### **4.6 Programmtechnische Realisierung**

Alle Rechnerprogramme sind in Turbopascal 6.0 bzw. 7.0 geschrieben worden. Sie können im Verbund mit anderen Standardprogrammen für die klassische EEG-Analyse (ERP Averaging, Spektralanalyse nach der Fast Fourier Transformation) aus einem allgemeinen Menü gestartet werden. Eine Menüführung für die einzelnen Programmelemente gestattet eine Approximation an die jeweilige Ableitsituation sowie an die gegebenen technischen Voraussetzungen und ihre Belastung durch technische Artefakte. In die Software wurden auch Programme zur Signalmanipulation durch wählbare Filterfunktionen aufgenommen, um mit Hilfe von Butterworth-Filtern in weiten Grenzen Hoch-, Tief- und Bandpaßfilterungen in verschiedenen wählbaren Frequenzen und Steilheiten durchführen zu können. Ein speziell für dieses Datenmaterial entwickeltes Brummfilter erlaubt es auch, die Oberwellen der Netzstörungen in gewissen Grenzen zu eliminieren. Dieses Filter wurde z. B. erforderlich, weil auf Intensivstationen abgeleitete Daten extrem viele technische Störungen aufweisen können. Weiterhin können bestimmte zeitliche Bereiche der Ableitung ereigniskorreliert, kontinuierlich oder nach vorheriger merkmalsorientierter Markierung auch diskontinuierlich analysiert werden.

Die vorgestellten Analysen können für bipolare und common-reference-Ableitungen verwendet werden. Zur Präsentation der Ergebnisse wurden verschiedene Programme entwickelt, die es ermöglichen, topologische Darstellungen zu gestalten. Weiterhin können die Zeitpunkte der selektierten SP-events gemeinsam mit dem ECoG oder EEG als Zeitfunktion und in bis zu 32 Kanälen dargestellt werden. Außerdem sind Ausgabemöglichkeiten der Ergebnisdaten für die weitere Datenbearbeitung mit Tabellenkalkulationsprogrammen vorgesehen.

## 4.7 Ableittechnik und Versuchsablauf

### 4.7.1 Ableittechnik

Alle Versuche folgen dem in **Abb. 4.16** dargestellten Ableitschema.

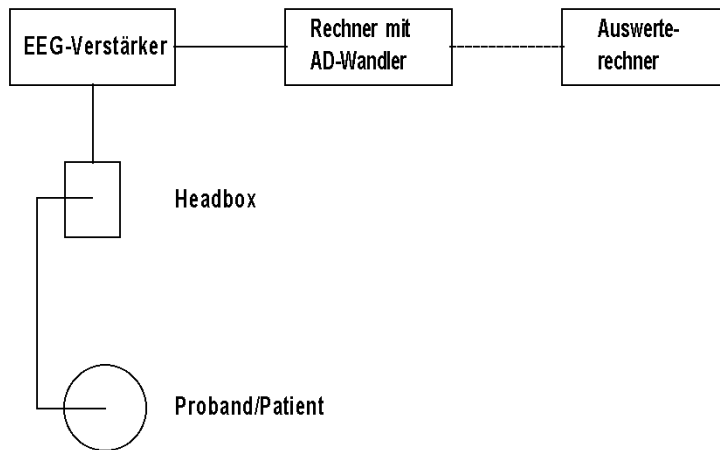


Abbildung 4.16

Ableitschema.

Wenn nicht durch versuchstechnische Bedingungen eingeschränkt, wurde immer mit 32 Ableitelektroden gearbeitet. Bei verschiedenen EEG-Ableitgeräten ergaben sich auf Grund der Anzahl vorhandener Verstärkerkanäle, auf Grund der zur Anwendung kommenden Analog-Digital-Wandler und ihrer maximal möglichen gleichzeitigen Wandlungsrate oder auf Grund der Grenzen der Ableitsoftware durch vorgegebene Kanalzahl und Speicherkapazität Einschränkungen auf 16 bzw. 8 Elektroden.

Die EEG-Daten wurden, je nach verwendetem Ableitsystem, mit 2000 bzw. 2048 Hz abgetastet. Es wurden dabei folgende EEG-Ableitsysteme verwendet:

Schwarzer-Einzelkanal-Polygraphie-Verstärker (bis zu 16 Kanäle)

B.E.S.T.-32-Kanalverstärker (bis 10 Kanäle waren mit 2 kHz Abtastrate möglich).

NeuroScan-32-Kanalverstärker (bis 32 Kanäle, je max. 20 kHz Abtastrate)

für 24-h-EEG-Ableitung modifizierte Schwind-Verstärker mit 32 Kanälen bei 2,048 kHz ADW pro Kanal.

Üblicherweise wurde mit einer Zeitkonstanten von 0,1 s oder größer und einer oberen Grenzfrequenz von 500 bis 700 Hz abgeleitet. Die Verstärkung wurde so gewählt, daß dem AD-Wandler (12 bzw. 16-Bit-ADW) für das LSB (lower significant bit) mindestens 0,1 bis 0,2  $\mu\text{V}$  zur Verfügung standen. Dadurch sind die SP-Strukturen, die um zwei Größenordnungen größer sind (ca. 10...20  $\mu\text{V}$ ), noch ausreichend glatt darstellbar.

Die Daten wurden nach einer Umwandlung aus den systemspezifischen Datenformaten in ein einheitliches, für die weitere Auswertung definiertes Format als 16-Bit-Integer-Werte im Zweierkomplement für jeden Ableitkanal gesondert auf der Festplatte gespeichert. In einem sogenannten ORG-File wurden probandenbezogene Daten gespeichert sowie Abtaste, Eichfaktoren, Offset, Sweepzahl, Zahl der Meßpunkte pro Sweep, Filtergrenzen, Filterordnung, Dauer des Signals und die Information, ob es sich um kontinuierlich aufgezeichnete Daten oder um ereigniskorrelierte Potentiale handelt, sowie andere Parameter wie die Reaktionszeit.

#### **4.7.2 Versuchsdurchführung**

Es wurden verschiedene Versuche mit unterschiedlichen Geräten durchgeführt.

An den Patienten mit subduralen Gitterelektroden wurden anfänglich ausschließlich kontinuierliche ECoG-Aufzeichnungen von 5 bis 10 Minuten Dauer bei ruhiger Lage des Patienten, ohne zusätzliche Aufgabenstellung, abgeleitet und anschließend mit der beschriebenen Software ausgewertet. Der Verstärker war auf eine Zeitkonstante von 0,3 s (ca. 0,5 Hz) und einer oberen Grenzfrequenz von 700 Hz eingestellt. Die Empfindlichkeit betrug 4,5 mV, was einer Auflösung von 0,13  $\mu\text{V}$  für das LSB entspricht. Die Abtaste war auf 2,048 kHz eingestellt. In einem späteren Untersuchungsstadium wurden die Untersuchung in Ruhe (ECoG-Ableitung „Augen auf“ und „Augen zu“) sowie bei mentaler Anforderung („Kopfrechnen“ und „Anhören eines Hörspiels“) durchgeführt. Es wurden für jeden Abschnitt jeweils 3 Minuten ECoG aufgezeichnet. In einem Fall war es möglich, sowohl EEG am Skalp als auch das ECoG mit subdural lokalisiertem Elektrodengrid simultan abzuleiten.

In verschiedenen Vorstudien wurden an Probanden EEG-Studien mit vier bis 32 Ableitelektroden durchgeführt und die Methodik der einzelnen Programmschritte erprobt. Die Parameter dieser Ableitungen waren in allen Fällen den oben angegebenen ähnlich. Dabei wurden sowohl ereigniskorrelierte Potentiale als auch kontinuierlich gewonnene Signale aufgezeichnet.

In einer Pilotuntersuchung wurde an drei Probanden mit dem NeuroScan eine 4-Kanableitung mit einer Abtaste von 20 kHz (obere Grenzfrequenz des Verstärkers 5 kHz und Zeitkonstante 0,3 s) durchgeführt. Damit sollte geklärt werden, ob die auf 20 Stützstellen begrenzte Anzahl von Analysepunkten bei der moving-window-correlation einen signifikanten Einfluß auf die Güte des

selektierten Signals hat. Aus dem mit 20 kHz abgetasteten Signal wurde daher ein „künstliches“ 2 kHz Signal erzeugt. Anschließend wurden beide Signale einer SP-Analyse unterzogen und die dabei gewonnenen Ergebnisse verglichen.

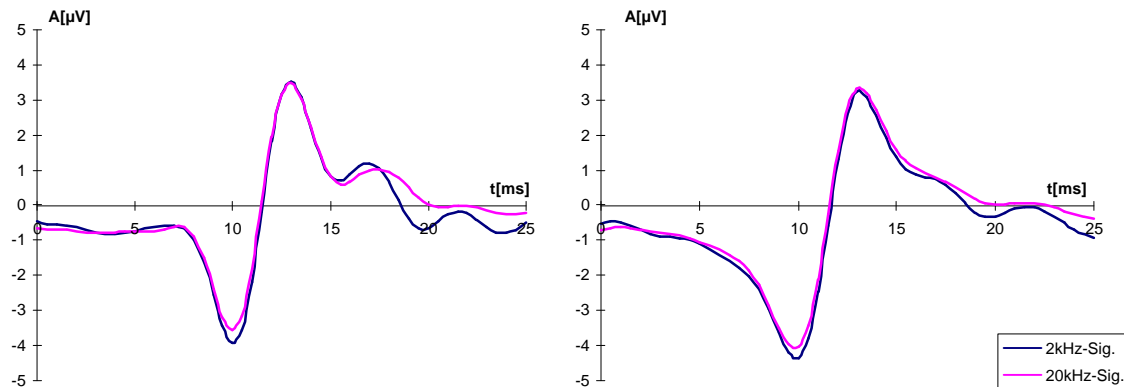


Abbildung 4.17

Amplitudenvergleich der SP(t) einer 2-kHz-Analyse mit einer 20-kHz-Analyse. Links: Prob. P01 Ableitung Fz; rechts Prob. P02 Ableitung Pz.

An Hand dieser Ergebnisse konnte festgestellt werden, daß keine signifikanten Unterschiede im selektierten SP(t) zwischen einem Signal mit 2kHz sampel rate und einem Signal mit 20kHz sampel rate bestehen (siehe **Abb. 4.17**). Die Beschränkung auf die geringere Sampelrate bringt somit keinen Informationsverlust bei der event-Selektion und ist damit gerechtfertigt.

In einer weiteren theoretischen Untersuchung wurde das Verhalten des Netzbrummens und seiner Oberwellen auf das Ergebnis analysiert. Dazu wurde ein Netzbrummsignal mit Oberwellen synthetisiert und dieses so gewonnene Signal einer SP-Analyse unterzogen. Wenn diese Kunstsignale mit der oben beschriebenen Methodik behandelt wurden (Bandpaß 10 bis 400 Hz Ordnung 2 und Oberwellenfilter) erbrachten die Ergebnisse keine Ähnlichkeit mit den im ECoG- oder EEG-Signal gewonnenen Ergebnissen. Ohne diese Behandlung war eine Analyse nicht möglich, da unter diesen Bedingungen keine „SP“ gefunden wurden. Der mathematische Apparat versagte an der Form und der geringen Häufigkeit der selektierten „events“. Es kann also davon ausgegangen werden, daß das gewonnene SP(t) nicht Ergebnis eines technischen Artefakts ist. In der folgenden Abbildung ist ein Beispiel dargestellt.



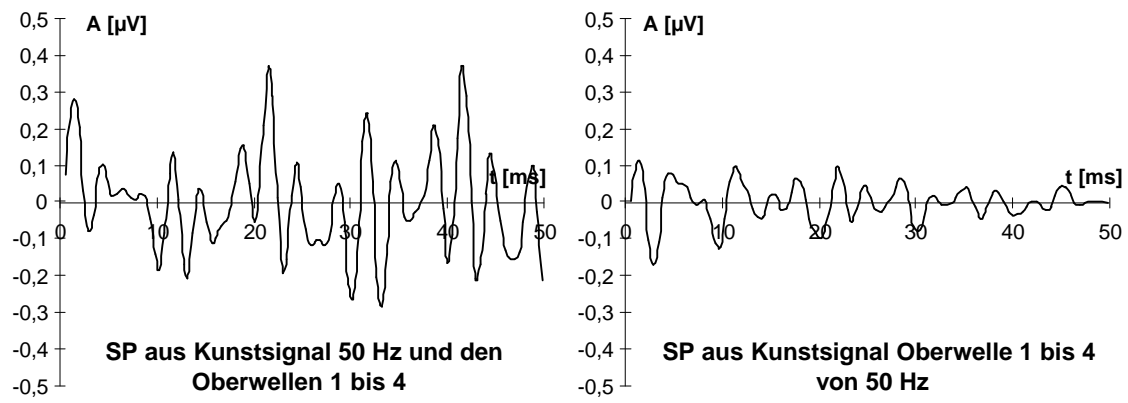


Abbildung 4.18

SP nach Analyse eines synthetischen Signals, berechnet aus der Grundfrequenz 50 Hz (Netzfrequenz) und Oberwellen. Links ein Signal aus 50 Hz und den Oberwellen 1 bis 4; rechts ein Signal, welches nur aus den Oberwellen 1 bis 4 bestimmt wurde.

### 4.7.3 Datenbehandlung

Vor jeder Analyse wurden die Daten mittels eines digitalen Bandpasses mit unterer Grenzfrequenz von 10 Hz und einer oberen Grenzfrequenz von 400 Hz gefiltert. Das Butterworth-Filter arbeitet dabei einstellbar mit einer Ordnung 2, was einer Filtersteilheit von 12 dB pro Oktave entspricht. In Vorversuchen wurde die Güte des Filters getestet. Das Unterprogramm zur Filterung mittels Butterworth-Filter wurde ebenfalls einer ausgiebigen Testung unterzogen. Dazu wurden sowohl bekannte Funktionen, wie die Diracsche  $\delta$ -Funktion, als auch bestimmte wellenförmige Funktionen benutzt. Die Entscheidung für das Butterworth-Filter ergab sich dadurch, daß es sowohl eine hinreichend große Steilheit an der Filterkante zuließ als auch keine Neigung zum Überschwingen erkennen ließ.

Es wurde auch der Einfluß der Filterparameter auf die Hochfrequenz-EEG-Analyse untersucht. Die oben angegebenen Werte wurden als nicht zu restriktiv für die Aufgabenstellung festgestellt. Mit einer oberen Grenzfrequenz von 400 Hz sind, bei einer Abtastrate von 2 kHz, aus signaltheoretisch Sicht keine Aliasing-Effekte zu erwarten (Abtasttheorem; STE1976, BJO1972). Mit einer unteren Grenzfrequenz von 10 Hz werden kaum Anteile des interessierenden hochfrequenten Signalanteil zerstört. Die großamplitudigen langsamen EEG-Bestandteile, die zum Verdecken hochfrequenterer Anteile führen, werden jedoch sicher ausgeblendet. Das mit Formel (3) beschriebene Muster ist in der **Abb. 4.19** sowohl als Original wie auch mit den oben angegebenen Filterparametern gefiltert dargestellt. Wie aus der Darstellung zu ersehen ist, verfälschen diese Filterparameter das Suchtemplate noch nicht signifikant.

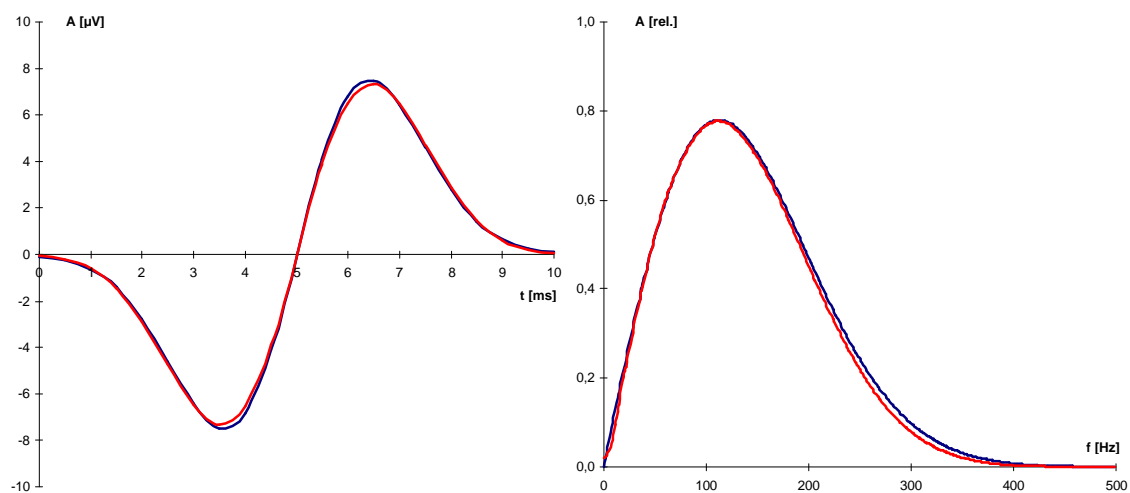


Abbildung 4.19

Vergleich des ungefilterten und des gefilterten Suchtemplates (blaue Kurve ungefiltertes Signal, rote Kurve Bandpaßfilter 10 bis 400Hz 12dB/Oktave). Links: Zeitraum; rechts: Frequenzraum.

## 5 Anwendungsbeispiele

### 5.1 Elektrokortikogramableitungen

Bisher wurden die ECoG-Ableitungen von 8 Patienten mit der Subpotential-analyse untersucht. Dabei handelte es sich ausnahmslos um Patienten mit fokaler Epilepsie, die mit Antikonvulsiva nicht anfallsfrei wurden. In einem präoperativen Monitoring wurde bei diesen Patienten geprüft, ob der Fokus ihrer Epilepsie in Kortexarealen lokalisiert ist, die eine chirurgische Intervention ohne Defekte in Sensorik und Motorik erlauben. Konnten nach Oberflächenstudien (Phase I) keine klaren Aussagen über den Anfallfokus gemacht werden, wurde eine Phase II mit PEG-Elektroden zur Lateralisierung und eventuell eine Phase III mit Grid- und/oder Streifenelektroden direkt auf dem Kortex zur Lokalisation des Fokus und zur Abgrenzung der Operationsgrenzen angeschlossen. Bei den für diese Untersuchung ausgewählten Patienten ließen die Ergebnisse aus der Phase I keine eindeutige Focus-Lokalisation zu, so daß es zu einer Untersuchung mit Phase II und/oder Phase III kam.

Mit Ableitungen dieser Art waren optimale Voraussetzungen gegeben, um die SP in der Nähe der kortikalen Generatoren aus einem störungsarmen Signal zu selektieren und in ihrer räumlichen Ausbreitung sowie ihrer Kohärenz darzustellen.

Die nachfolgend demonstrierten Ergebnisse einer umfassenden SP-Analyse beziehen sich auf eine subdurale Gridableitung bei einer 27 jährigen Patientin, die nach Rasmussen-Enzephalitis seit ihrem 24. Lebensjahr an fokaler Epilepsie leidet und bis zu 5 myoklonische Anfälle pro Nacht entwickelt. Das epileptogene Areal wurde nach den Ergebnissen aus der Phase I Untersuchung rechts parietal vermutet. Dort wurde ein Elektrodengrid subdural implantiert. **Abb 5.1** informiert über die Lage dieses Elektrodengrids. Es bestand aus 5 x 6 Stahlelektroden in Silikongummifolie, wobei die Elektrodendichte 1/cm<sup>2</sup> betrug und jede Elektrode einen wirksamen Durchmesser von 4 mm aufwies. Im prächirurgischen Monitoring wurden unter den Elektroden 20 sowie 36 - 38 häufig **spike-Aktivität (14/s)**, unter den Elektroden 45, 46, 52 - 54 sowie 60 - 62 oft **slow wave-Aktivität (3-4/s)** sowie unter den Elektroden 44, 53 und 61 **Anfallsmuster** beobachtet. Im weiteren werden diese Aktivitäten, die mit normalen ECoG-Ableitungen gewonnen werden, in Abgrenzung zum Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit, als Hintergrundaktivität bezeichnet. Die Ergebnisse dieser klinischen präoperativen Diagnostik sind in **Abb. 5.2** zusammengestellt.

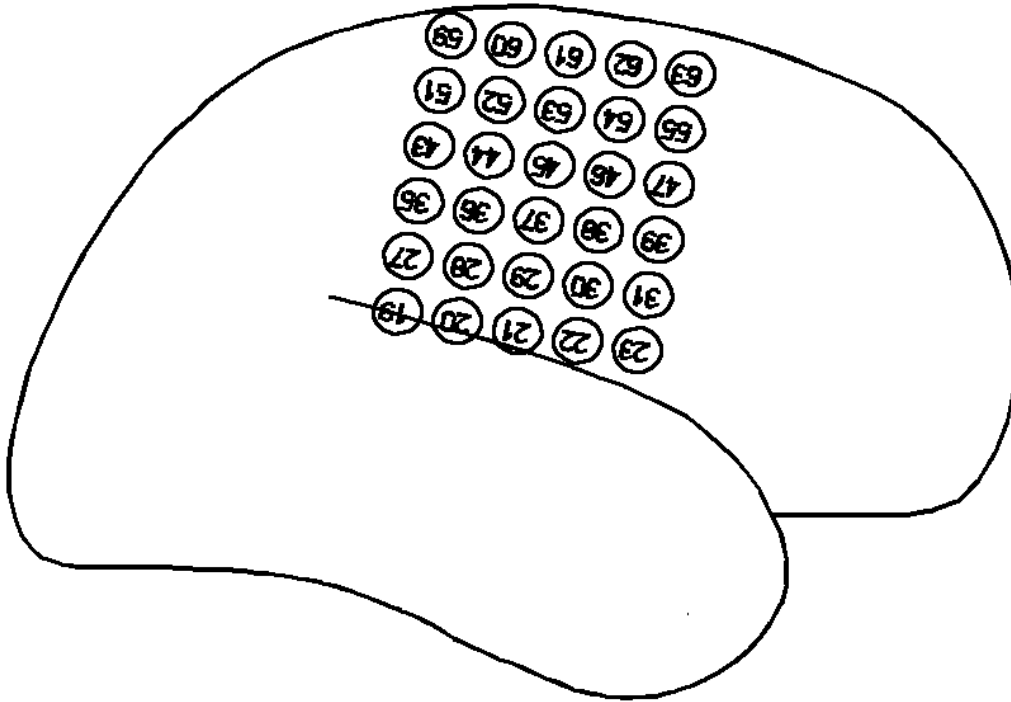


Abbildung 5.1

Lokalisation des Elektrodengrids.

In den 368 s der 30-kanaligen interiktalen ECoG-Aufzeichnung, die Patientin befand sich während der gesamten Ableitung im Zustand relaxierter Wachheit, traten neben normalen ECoG-Phasen episodisch sowohl spike- wie slow wave-Aktivität auf, so daß die SP-Analyse an diesen Merkmalen orientiert durchgeführt werden konnte. Bei normalem ECoG wurden die Ergebnisse mit **M0**, bei spike-Aktivität mit **M1** und bei slow wave-Aktivität mit **M2** gekennzeichnet.

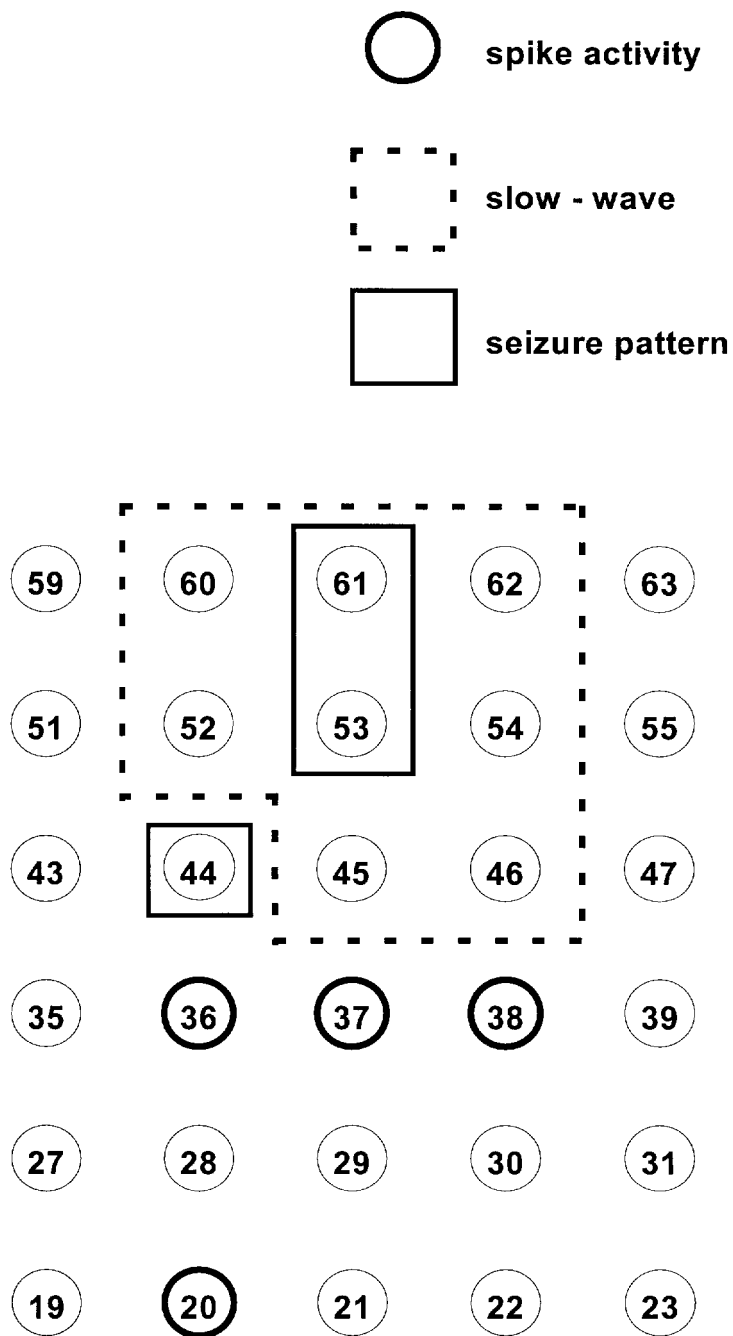


Abbildung 5.2

Ergebnisse des klinischen Monitorings.

### 5.1.1 SP-events in Beziehung zur ECoG-Hintergrundaktivität

Das Ergebnis der SP-event-Analyse ergibt sich durch Kreuzkorrelation des originalen ECoG mit dem Suchmuster, wobei sich das SP-event als Zeitpunkt mit dem größten Korrelationskoeffizienten nach Überschreitung der Selektionsschwelle von  $r = 0.53$ , was einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,01$  entspricht, ergibt. Je nach der Ausrichtung des ECoG-Abschnittes zum Suchmuster ergeben sich aus der Korrelationsrechnung positive oder negative Korrelationskoeffizienten, mithin können auch positive und negative SP-events unterschieden werden. Markiert man in einer mehrkanaligen ECoG-Aufzeichnung diese Zeitpunkte an der jeweils zu einem Ableitkanal gehörenden Baseline mit aufgesetzten Strichen für positive bzw. angehängten Strichen für negative SP events, entstehen die folgenden drei **Abbildungen 5.3** für normales ECoG (**M0**), **5.4** für spike-Aktivität (**M1**) und **5.5** für überwiegende slow wave-Aktivität (**M2**). Durch diese synoptische Darstellung ist es möglich, den Einfluß der Hintergrundaktivität auf die SP-Generierung einzuschätzen.

Sofern ein normales Wellenbild im ECoG dominiert (**M0**), treten in den ECoG der einzelnen Kanäle positive und negativen SP events relativ gleichmäßig und dicht auf. Zwischen den Ableitkanälen gibt es jedoch Unterschiede in der Dichte der events (vgl. **Abb. 5.3 links**). Wenn synchrone Wellenzüge oder spike-Formationen auftreten, nimmt die event-Dichte in diesen Bereichen stark ab (vgl. **Abb. 5.3 oben rechts**). Deutlicher wird dies in **Abb. 5.4**, wo simultan ECoG und SP-events bei spike Aktivität (**M1**) abgebildet sind. Allgemein fällt die geringe SP-event-Aktivität in allen Kanälen auf. Bei dieser Hintergrundaktivität sind für die SP-event-Generierung kurzzeitig generalisierte und längerdauernde regionale Unterbrechungen charakteristisch. Diese Lücken sind nicht nur typisch für diejenigen Kanäle, die hauptsächlich spikes zeigen, sondern betreffen auch entferntere Ableitorte. Wird das ECoG-Wellenbild durch slow-waves (**M2**) bestimmt (vgl. **Abb. 5.5**), steigt allgemein die SP-event-Dichte wieder an und zeigt besonders in den Kanälen Unterbrechungen der SP-Generierung, in denen slow waves auftreten. Diese Unterbrechungen fallen zeitlich mit den slow waves zusammen. Die übrigen Kanäle zeigen eine Dichte, wie sie für normale ECoG-Wellenbilder typisch ist.

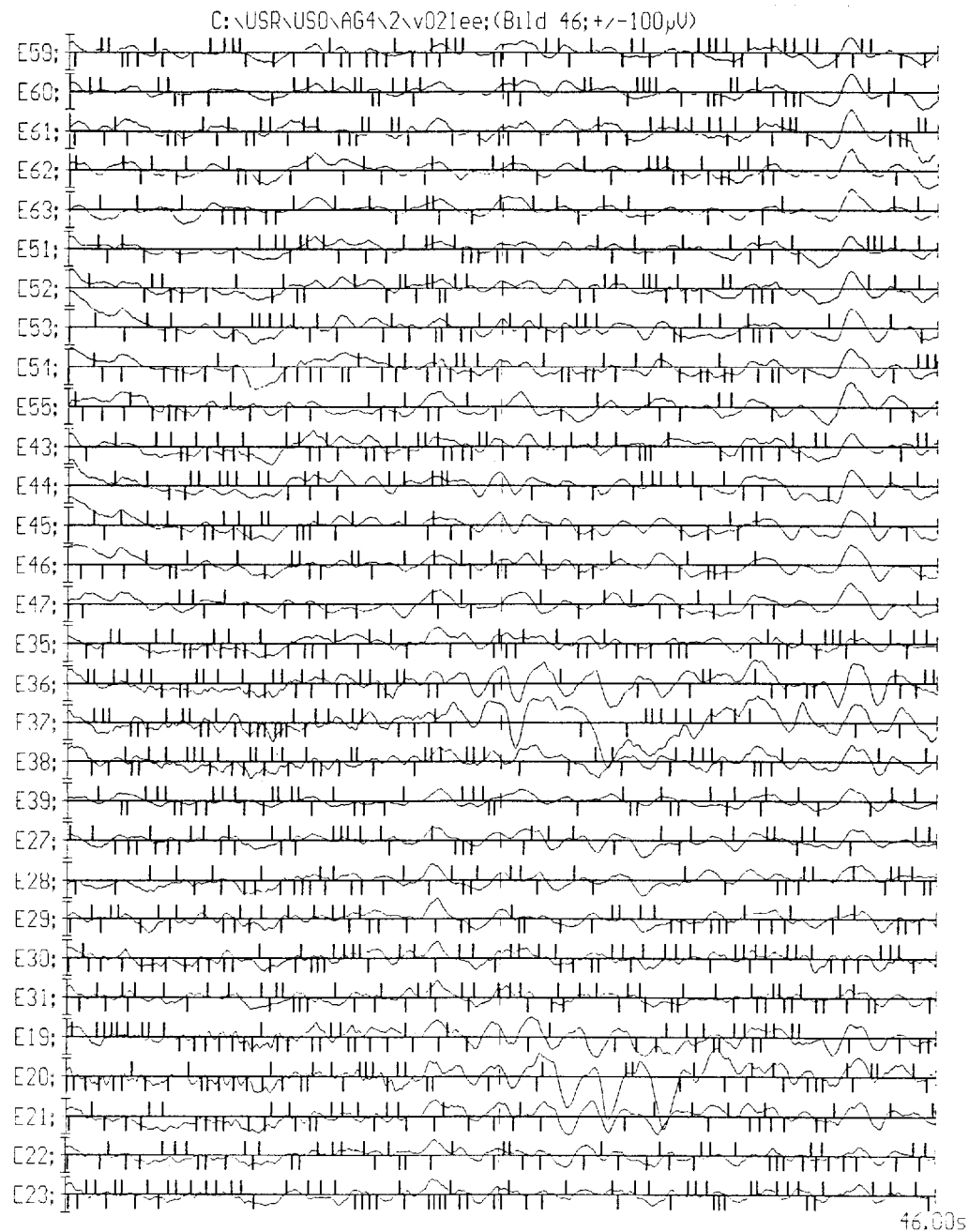


Abbildung 5.3

ECoG, 46. Aufzeichnungssekunde in Synopsis mit Ergebnissen der SP-event-Analyse. Links im Bild überwiegend normale ECoG-Wellen (M0), rechts eingestreute spikes und oben rechts synchronisierte ECoG-Wellen mit einer Unterbrechung der SP-event-Generierung.

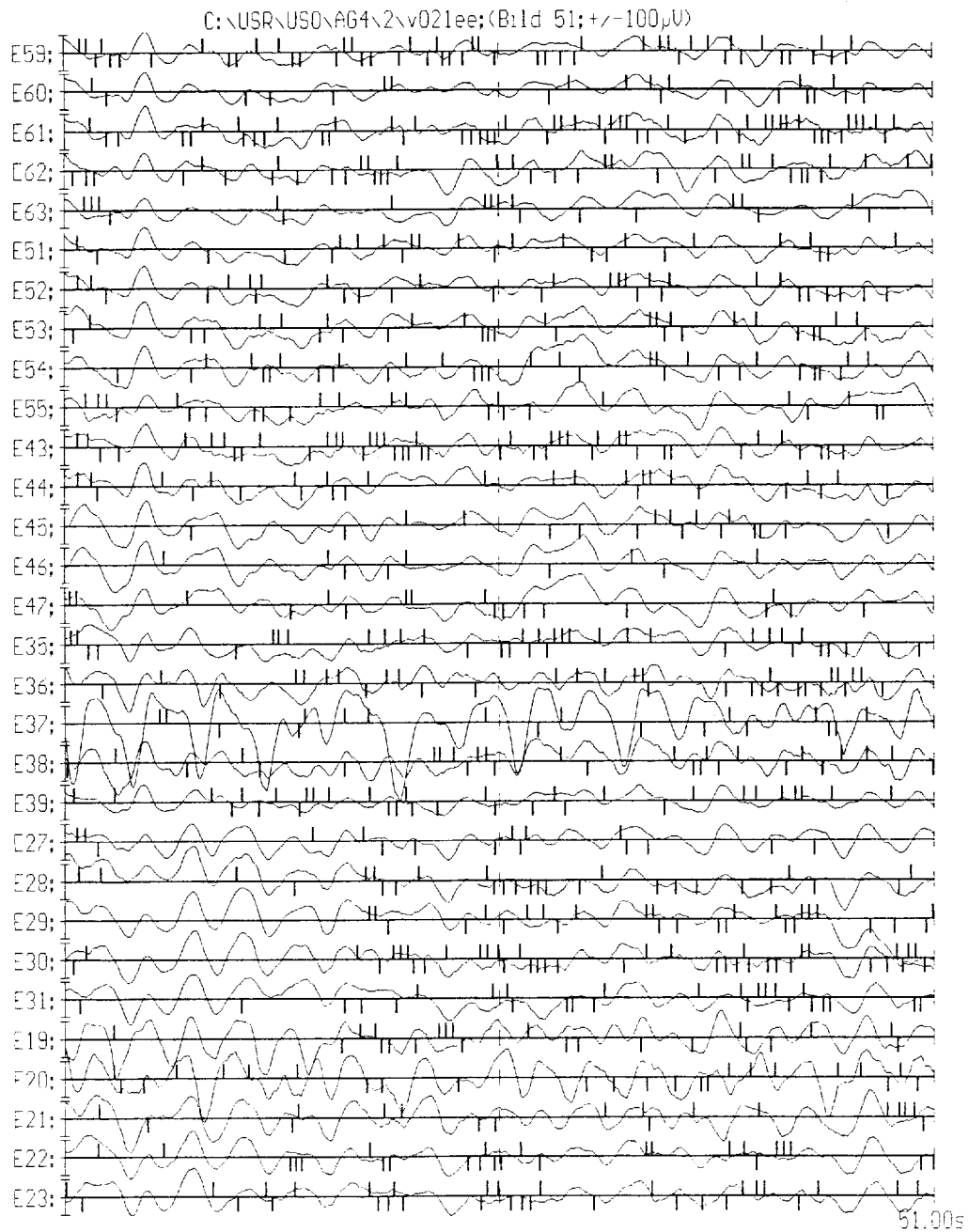


Abbildung 5.4

ECoG, 51. Aufzeichnungssekunde in Synopsis mit Ergebnissen der SP-event-Analyse bei spike-Aktivität (M1). Beachte die insgesamt geringe SP-event-Dichte, den generalisierten, etwa 50 ms dauernden Ausfall in der SP-event-Generierung in der Bildmitte und die vielen regionalen Ausfälle.



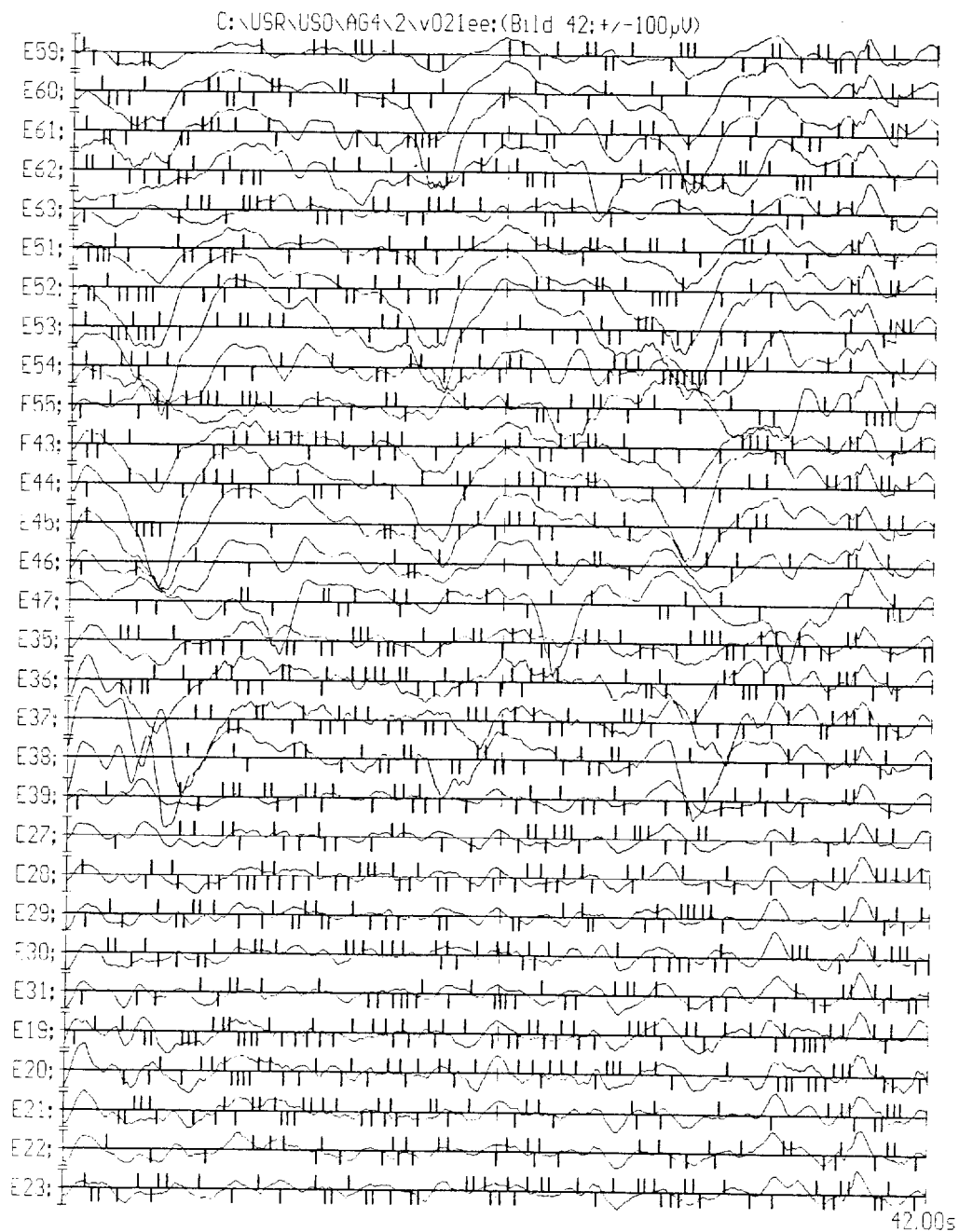


Abbildung 5.5

ECoG, 42. Aufzeichnungssekunde in Synopsis mit Ergebnissen der SP-event - Analyse bei slow wave-Aktivität (M2). Beachte die regionalen Modulationen mit gruppierten SP-event-Folgen und die Reduzierungen der SP-event-Dichte durch den slow-wave-Hintergrund.

Die drei abgebildeten Beispiele stellen jeweils Proben von je 1 Sekunde einer Gesamtableitung von 328 s dar. Wie man aus den Zeitmarken entnehmen kann, entstammen diese Proben der 42. (M2), 46. (M0) und der 51. Sekunde (M1), ein Zeichen für den raschen Wechsel der ECoG-Hintergrund-Aktivität dieser Patientin - und damit auch für die Dichte von SP-events. Bedingt durch die regionalen und generalisierten Unterbrechungen der SP-event-Generierung sinkt die auf die Sekunde hochgerechnete SP-Dichte auf 50 - 60 % derjenigen Werte, die bei gesunden Probanden (siehe 4.2) gefunden werden. Diese Patientin erreicht solche Werte nur kurzfristig und nur in einzelnen Ableitkanälen. Von der Gesamtaufzeichnungszeit von 368 s entfielen nur 22 s auf normales ECoG, 126 s auf ECoG mit spikes und 96 s auf ECoG mit slow waves. Die verbleibende Aufzeichnungszeit war infolge rascher Wechsel in der Hintergrund-aktivität nicht in die Kategorien M0 - M2 zu differenzieren.

### 5.1.2 SP-Dichte in Beziehung zur Hintergrundaktivität

Kurzfristig generalisierte sowie längerdauernde regionale Unterbrechungen der SP-event-Generierung entwerfen nur ein unvollständiges Bild über die topographische Verteilung der SP-Aktivität. Deswegen wurde, jeweils bezogen auf die visuell auffällige Hintergrundaktivität der ECoG-Registrierung, die Verteilung der SP-Dichte in Beziehung zu den zugehörigen Ableitelektroden kartiert abgebildet (vgl. **Abb. 5.6**). Diese Darstellung zeigt, daß zum einen die SP-Generierung sich deutlich unter den ausgewiesenen Hintergrundaktivitäten unterscheidet: sie ist hoch unter normaler ECoG-Aktivität (**Abb. 5.6, M0**) sowie bei slow wave-Aktivität (**Abb. 5.6, M2**), aber deutlich reduziert bei spike-Aktivität (**Abb. 5.6, M1**). Obgleich spikes bevorzugt nur im Bereich der Elektroden 36 - 38 sowie 20 auftreten, ist die SP-Dichte im gesamten Ableitsystem reduziert, am stärksten unter diesen Elektroden und ihrer unmittelbaren Umgebung. Zum anderen werden durch dieses SP-Dichte-Mapping große topographische Unterschiede innerhalb des Ableitfeldes sichtbar. Stets markiert sich der zentrale Bereich des Ableitfeldes mit geringer Dichte, die Randzonen links oben und rechts unten dagegen mit erhöhter Dichte. Die Dichte-Verteilung weist jedoch Unterschiede zwischen der spike - und slow-wave-Aktivität auf der einen Seite und normaler ECoG-Aktivität auf der anderen Seite auf. Sowohl unter spike- wie unter slow wave-Aktivität ergeben sich ähnliche Dichteverteilungen, die sich hauptsächlich in ihrer Quantität unterscheiden (vgl. **Abb. 5.6** mitte und links). Beide Dichteverteilungen weisen auf Auffälligkeiten innerhalb des Ableitfeldes, die im Zusammenhang mit dem Nachweis epileptogener Areale von Interesse sind (vgl. **Abb. 5.2**).

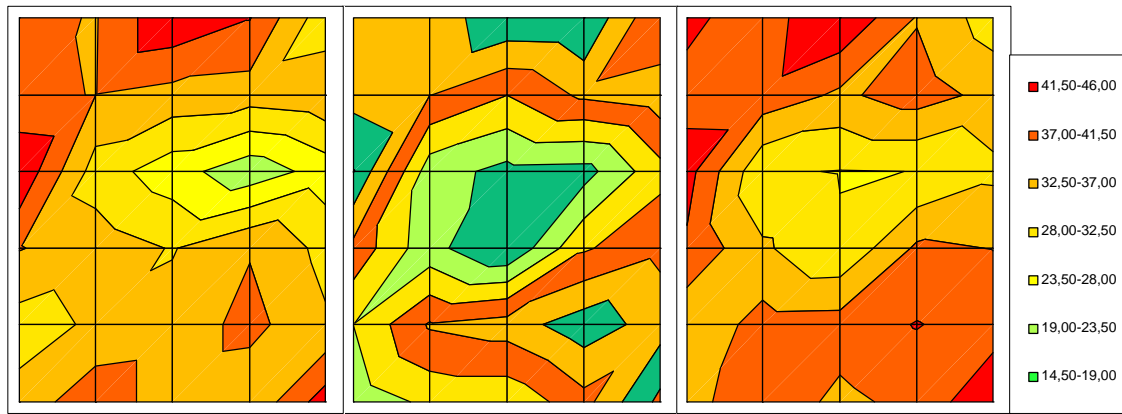


Abbildung 5.6

SP-Dichteverteilungen unter normaler ECoG-Aktivität (M0, links), beim Auftreten von spikes in den Ableitpositionen 20 sowie 36 - 38 (M1, mitte) sowie bei slow wave-Aktivität im Bereich der Ableitpositionen E45- 46, E52 - 54 und E60 - 62 (M2, rechts), skaliert in SP-events/s.

### 5.1.3 SP-Amplituden-Zeit-Templates in Beziehung zur Hintergrundaktivität

Die Hintergrundaktivität beeinflusst Amplitude und Gestalt der SP, wie **Abb. 5.7** zeigt. Hier sind alle SP-Templates gemäß den Elektrodenpositionen im Grid angeordnet, unten für normales ECoG (**M0**), in der Mitte bei spike-Aktivität (**M1**), oben bei slow-wave-Aktivität (**M2**). Die peak-to-peak-Amplituden variieren zwischen 10 und 50  $\mu\text{V}$  und zeigen im Ableitfeld systematische Unterschiede. Die größten peak-to-peak-Amplituden erscheinen, unabhängig von der Hintergrund-aktivität, stets unter E37, E36, E38, E20, E19 und E61, die kleinsten unter E59, E63, E51, E39, E27 und E31. Mit dem Wechsel der Hintergrundaktivität von normalem (**M0**) über slow-wave- (**M2**) zu spike-ECoG (**M1**) steigen die SP-Amplituden sichtbar an, jedoch bevorzugt in Elektrodenpositionen, die bereits unter normalem ECoG durch große SP-Amplituden charakterisiert waren. Auffallend ist, daß die Orte mit den höchsten SP-Amplituden in erster Näherung mit den Orten geringster SP-Dichte korrespondieren (vergl. **Abb. 5.6**).

Dies ist für den Bereich der Elektrode E37 von besonderem Interesse. Hier wurde im interiktalen ECoG des präoperativen Monitoring die höchste spike-Aktivität gefunden, die mit der geringsten SP-Dichte und der größten SP-Amplitude kombiniert ist. Wie die **Abb. 5.3 - 5.5** zeigten, bleiben die SP-events aus, wenn die spike-Aktivität unter der gleichen bzw. benachbarten Elektrode erscheint. SP-events treten zu den spike-Aktivitäten immer mit zeitlicher Verzögerung auf, dann aber mit deutlich gesteigerter Amplitude. Daß die SP mit diesen spikes nicht identisch sind, macht ein Vergleich beider Phänomene deutlich: Die SP-Amplituden liegen bei ca. 10 % der Amplitude der spikes und die SP-Dauer liegt mit 10 ms etwa bei einem 1/10 der Dauer der spikes.

In **Tab. 5.1** sind die Amplituden und die Dichten der SP unter den drei unterschiedlichen ECoG-Hintergrundaktivitäten (normales ECoG, spike- und slow wave-Aktivität) zusammenfassend dargestellt. Die Unterschiede verdeutlichen, daß das Auftreten von spikes (**M1**) die Amplituden in einigen Ableitpositionen erhöht und die SP-Dichte im gesamten Ableitfeld reduziert.

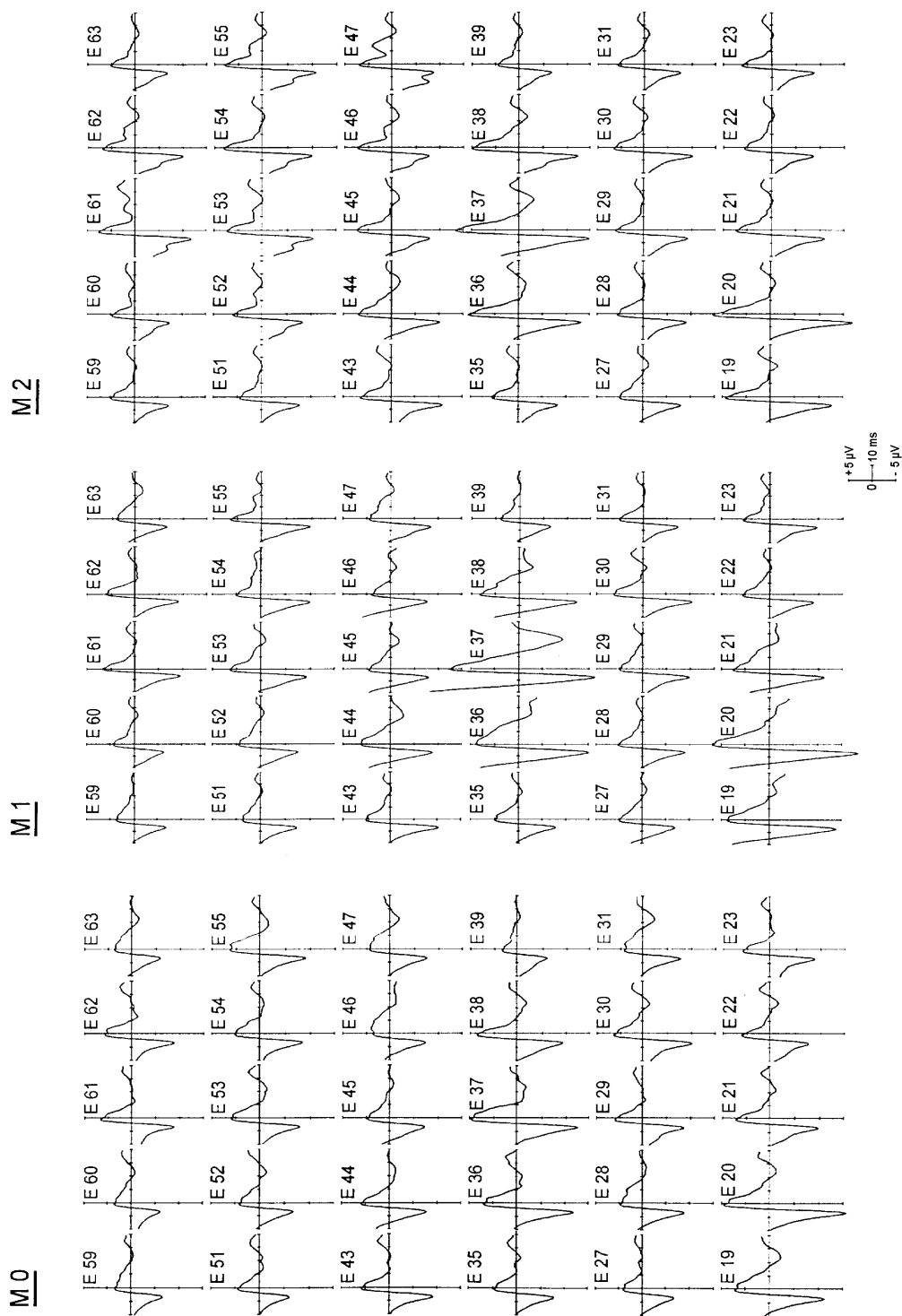


Abbildung 5.7

Amplituden-Zeit-Templates von SP, topologisch nach Lage der Ableitelektroden angeordnet, unten bei normalem ECoG (M0), in der Mitte bei spike-Aktivität (M1) und oben bei slow wave-Aktivität (M2).

Tabelle 5-1

Elektrode	M0		M1		M2	
	SP-Ampl.	SP-Dichte	SP-Ampl.	SP-Dichte	SP-Ampl.	SP-Dichte
E59	8,38	37,86	8,49	30,04	10,02	42,48
E60	8,13	36,80	8,61	29,28	10,22	39,31
E61	13,04	45,30	13,32	36,27	17,11	45,83
E62	12,25	41,75	12,50	36,85	14,23	36,68
E63	7,82	29,66	8,61	23,75	9,54	30,15
E51	8,53	37,58	9,11	30,97	10,21	40,11
E52	8,96	36,90	9,81	28,01	12,00	40,05
E53	11,15	35,50	12,67	23,52	15,36	36,11
E54	11,26	34,79	12,21	28,90	15,02	39,15
E55	12,51	36,05	13,08	30,76	15,79	35,49
E43	12,47	45,44	12,83	37,17	14,62	43,25
E44	10,91	30,38	11,78	16,51	13,95	28,59
E45	9,63	25,50	10,03	13,15	12,26	27,80
E46	9,14	20,58	10,02	12,70	12,28	28,04
E47	9,68	25,53	10,99	22,02	14,50	31,50
E35	10,23	37,24	10,45	26,58	11,45	40,77
E36	15,76	34,72	18,03	15,91	19,16	33,17
E37	17,77	32,23	27,30	10,14	22,60	28,53
E38	13,91	36,63	16,75	22,94	18,55	37,70
E39	7,65	31,17	8,38	26,94	9,21	36,90
E27	8,78	30,62	9,37	19,05	10,69	33,21
E28	10,81	33,15	11,81	28,58	12,31	38,88
E29	12,13	34,07	12,69	30,24	12,59	39,07
E30	14,17	38,54	13,99	35,11	13,85	41,71
E31	10,26	33,08	10,57	30,47	10,95	39,22
E19	14,84	33,97	16,47	16,26	17,75	35,50
E20	20,86	40,32	23,34	19,97	23,78	39,95
E21	13,49	34,03	15,18	20,03	14,98	35,90
E22	11,22	33,25	12,08	26,39	11,91	38,35
E23	12,62	43,90	12,73	38,29	12,48	45,51
<b>Mittelwert</b>	<b>11,61</b>	<b>34,88</b>	<b>12,77</b>	<b>25,56</b>	<b>13,98</b>	<b>36,96</b>
<b>St.abw.</b>	<b>3,04</b>	<b>5,58</b>	<b>4,25</b>	<b>7,76</b>	<b>3,64</b>	<b>5,01</b>

Übersicht über die peak-to-peak-Amplituden und Dichte der SP im Vergleich von normalem ECoG (M0), spike- (M1) und slow wave-Aktivität (M2) (Amplitude  $\mu\text{V}$ ; Dichte in events/s).

#### 5.1.4 Zeitliche Entwicklung der SP-Module

Selektiert man in einem als Trigger definierten ECoG-Kanal das SP-Amplituden-Zeit-Template und gleichzeitig in allen anderen ECoG-Ableitungen die aktuell anliegenden Potentiale, erhält man die Zeitfunktion einer flächenförmigen elektrotonischen Feldverteilung (vgl. **Abb. 5.8** und **Abb. 5.9**). Diese Feldverteilung ist dadurch gekennzeichnet, daß im Triggerkanal nach kurzer Zeit ein Amplitudenminimum erreicht wird, was nach schnellem Polaritätswechsel ein Maximum ausbildet und dann allmählich wieder abklingt. Die Feldverteilung ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß sich in den benachbarten Elektroden, abhängig von der räumlichen Anordnung zum Triggerkanal, synchrone kleinere gleichgerichtete oder gegenphasige Potentiale nachweisen lassen. Kartiert man zum Zeitpunkt des Minimums oder des Maximums die Potentialverteilung, erhält man das SP-Modul der Triggerelektrode. Für das Fallbeispiel typische Module sind in **Abb. 5.8** und **5.9** oben dargestellt. Die auf die jeweiligen Extremwerte bezogene Verteilung unterscheidet sich in Vorzeichen und topographischer Gestalt und weist zirkulär zur Triggerelektrode ein gleichgepoltes Nahfeld sowie vielgestaltige und entgegengesetzt gepolte Fernfelder auf. Die Hintergrundaktivität nimmt z. T. Einfluß auf die Größe des Nahfeldes, bestimmt aber immer Lage und Größe der Fernfelder. Z.B. konvergieren viele Fernfelder der in der Nachbarschaft zu E37 liegenden Ableitpositionen unter spike-Aktivität (**M1**) zu Elektrode 37, während sie unter normalem ECoG (**M0**) oder unter slow-wave-Aktivität (**M2**) auf andere Strukturen orientiert sind. Dieser von der Hintergrundaktivität abhängige Einfluß auf das Feld in E37 dokumentiert sich in Form deviierten Zeitfunktionen der Elektrode E37 (vgl. die blau gekennzeichneten Zeitfunktion in den **Abb. 5.8** und **4.9**). Umgekehrt weist das Fernfeldmodul der Elektrode E37 keine vergleichbar strukturierten Zielorte auf, auch ist der Einfluß des großamplitudigen Nahfeldes von E37 auf unmittelbar benachbarte Areale relativ gering.

**Abb. 4.8** zeigt als typisches Beispiel die zeitliche SP-Modul-Entwicklung der Ableitelektrode E45 als Triggerelektrode. Diese Elektrode liegt in unmittelbarer Nachbarschaft zu E37, die schwerpunktmäßig durch starke spike-Aktivität ausgewiesen war. Dominiert bei der Hintergrundaktivität die spike-Aktivität (**M1**), ist ein Teil des E45-Fernfeldes auf E37 gerichtet. Gleichzeitig ist auch das Nahfeld der Elektrode E45 etwas vergrößert. Bei normaler bzw. slow wave-Aktivität ist das Fernfeld auf andere Areale orientiert (vgl. **Abb. 5.8 M0 und M2**) und sie unterscheiden sich nur wenig voneinander. Das gilt sowohl für die negativen wie für die positiven Fernfeldmodule. Auch die Amplituden im Triggerkanal zeigen sich durch den wechselnden Hintergrund nur wenig beeinflusst. So mißt die peak-to-peak-Amplitude unter **M0** 9,63  $\mu\text{V}$ , unter **M1** 10,03  $\mu\text{V}$  und unter **M2** 12,26  $\mu\text{V}$  (vgl. auch **Tab. 5.1**), was durch die geglätteten Excel-Graphiken nur proportional widergespiegelt wird.

**Abb. 5.9** zeigt als zweites Beispiel, möglicherweise typisch für ein epileptogenes Areal, die zeitliche SP-Modul-Entwicklung unter der Ableitelektrode E37 als Triggerelektrode. Als erstes fällt auf, daß das Potential der Triggerelektrode E37 wesentlich größer ist als unter E45 und in

stärkerem Maße von der Hintergrundaktivität beeinflusst wird. Die peak-to-peak-Amplituden betragen unter **M0** 17,77  $\mu\text{V}$ , unter **M1** 27,3  $\mu\text{V}$  und unter **M2** 22,6  $\mu\text{V}$  (vgl. auch **Tab. 5.1**). Diese Werte werden in den Abbildungen durch die Glättung der Excelgraphiken nur proportional widerspiegelt. Als zweites fällt auf, daß das Potentialverhalten aller anderen Ableitkanäle wenig strukturiert ist und keine direkten Beziehungen zum SP im Triggerkanal erkennen läßt, was für jede Hintergrundaktivität gilt. Drittens fällt auf, daß selbst unmittelbar benachbarte Ableitorte sich nur wenig von der großen Potentialamplitude in E37 beeinflussen lassen. Offenbar existieren im unmittelbaren Umfeld von E37 stark einschränkende Bedingungen für die elektrotonische Feldausbreitung, die besonders bei vorherrschender spike-Aktivität wirksam sind.

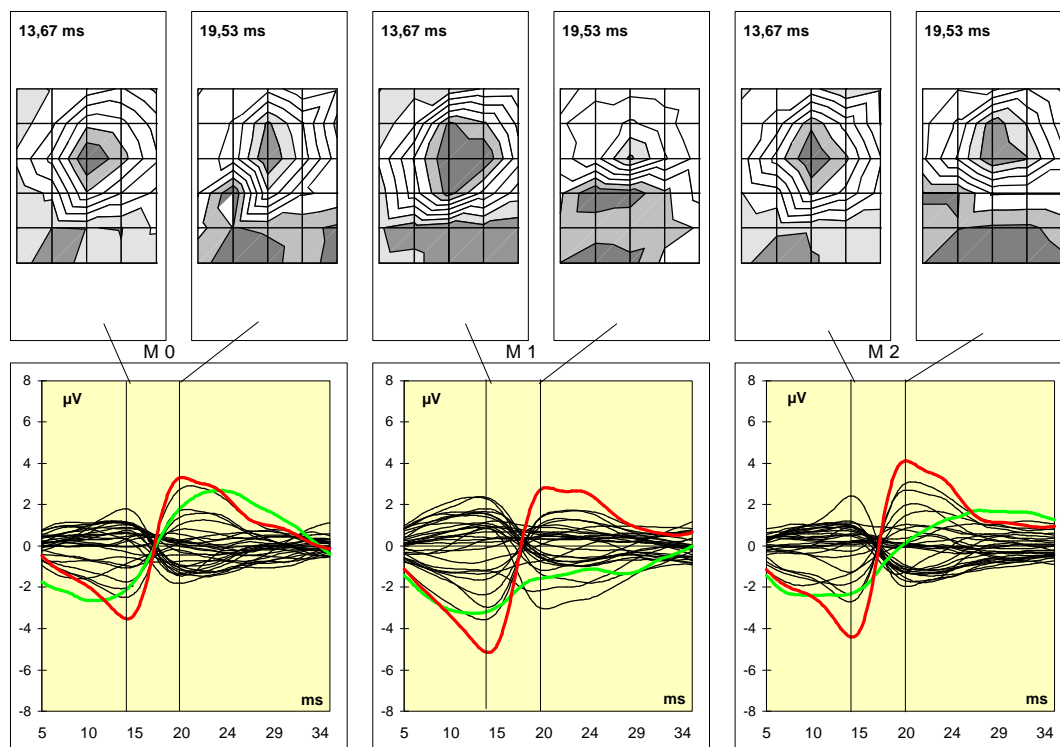


Abbildung 5.8

Zeitliche SP-Modul-Entwicklung unter Verwendung der Ableitelektrode E45 als Triggerelektrode. Dargestellt sind links die Modul-Entwicklung unter normalem ECoG (M0), in der Mitte unter spike-Aktivität (M1), rechts unter slow wave-Aktivität (M2). In der unteren Bildreihe sind die zugehörigen Zeitfunktionen abgebildet, wobei die Potentialentwicklung unter der Trigger-elektrode E45 rot und unter E37 grün gekennzeichnet ist. Darüber als Momentaufnahmen dem jeweils negativen bzw. positiven Gipfel zugeordnet die darauf bezogenen Potentialverteilungen. Sie kennzeichnen zum einen die lokalisierte Generierung der SP-events, zum anderen die Strukturierung in Nah- und Fernfelder. Beachte die jeweils gegensätzliche Polung der Nahfelder und Fernfelder sowie ihre Ähnlichkeit unter M0 und M2 und ihre typische Orientierung auf E37 und E38 unter M1.



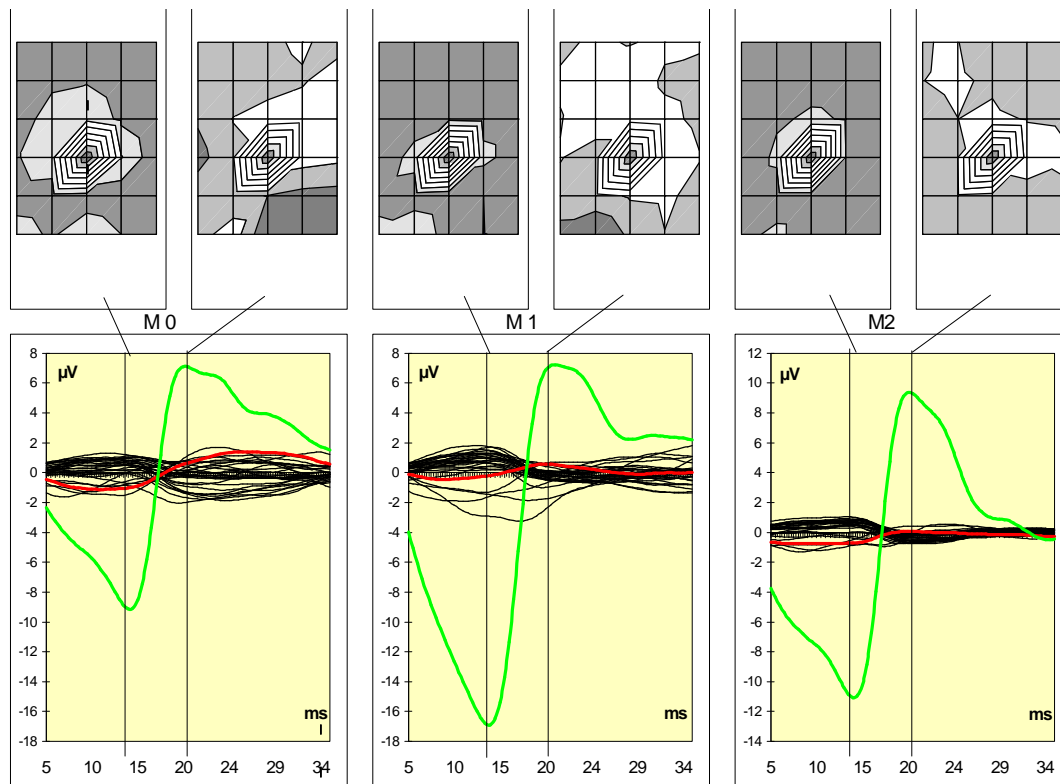


Abbildung 5.9

Zeitliche SP-Modul-Entwicklung unter Verwendung der Ableitelektrode E37 als Triggerelektrode. Dargestellt sind links die Modul-Entwicklung unter normalem ECoG (M0), in der Mitte unter spike-Aktivität (M1), rechts unter slow wave-Aktivität (M2). In der unteren Bildreihe sind die zugehörigen Zeitfunktionen abgebildet, wobei die Potentialentwicklungen unter der Triggerelektrode E45 rot und unter E37 grün gekennzeichnet sind. Darüber die darauf bezogenen Potentialverteilungen. Bemerkenswert ist der geringe Einfluß des Triggerpotentials E37 auf die benachbarten Ableitorte, wodurch die Fernfelder, bezogen auf die Größe des Triggerpotentials, relativ gering strukturiert sind. Die veränderliche Hintergrund-Aktivität dokumentiert sich hier vorwiegend in der Modulation der Amplitude des Triggerpotentials E37, die unter M1 ihre extremste Steigerung erfährt, sich aber kaum in der Veränderlichkeit der topographischen Verteilung von Fern- und Nahfeld widerspiegelt.

### 5.1.5 Module in der reduzierten peak-to-peak-Darstellung

Die unter 5.1.3 beschriebene Darstellung der Module ist sehr aufwendig. Für eine Übersichtsbetrachtung erschien es daher nützlich, eine Abbildung mit reduziertem Aufwand zu erstellen. **Abb. 5.10** ist eine solche Darstellung, die sich ausschließlich an der peak-to-peak-Amplitude der SP orientiert. Die positiven Amplitudendifferenzen werden durch hellgraue und die negativen Amplitudendifferenzen durch dunkelgraue Flächen markiert. Die weißen Flächen charakterisieren demzufolge Bereiche des Übergangs von positiven zu negativen Amplitudendifferenzen. Die einzelnen Module sind topologisch entsprechend der **Abb. 5.1** angeordnet.

Grob betrachtet fallen drei unterschiedliche Nahfeld-Fernfeld-Kombinationen auf. Einmal relativ kleine Nahfelder kombiniert mit zweigeteilten Fernfeldern. Diese treten besonders im oberen Randbereich (Bildzeile eins und zwei; E59 bis E63, E51, E52 und E55) sowie am rechten Rand auf (E47 und E39). Die Nah- und Fernfelder nehmen dabei weniger als 50% der Gesamtfläche ein. Eine weitere Gruppe ist durch große zusammenhängende Nah- und Fernfelder charakterisiert (mehr als 50% der Gesamtfläche). Sie sind besonders im mittleren und unteren Bereich zu finden. Die letzte Gruppe zeichnet sich durch recht kleine Nahfelder aus, wobei die Fernfelder kleiner sind, bzw. gar nicht lokalisiert werden können. Die trifft besonders für die Elektrodenpositionen 37, 38 19, 20 und 32 zu.

Die Module der Elektrodenpositionen 43, 35, 36 und 39 sind keiner dieser Nahfeld-Fernfeld-Kombination zuzuordnen. Nach Vergleich aller Module kann nicht davon ausgegangen werden, daß die Fernfelder des einen Moduls die Nahfelder des anderen Moduls sind und umgekehrt.

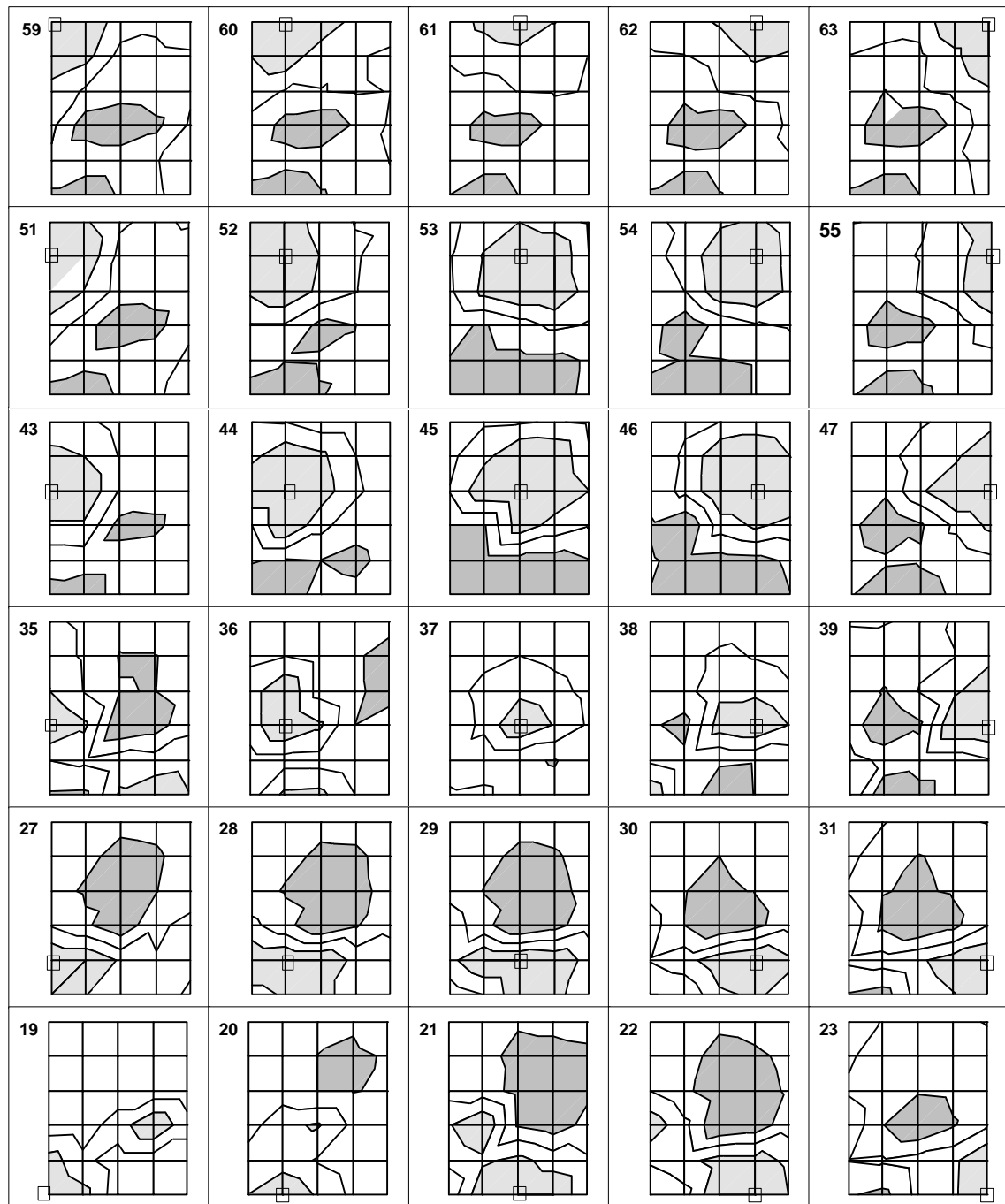


Abbildung 5.10

Darstellung der Module in der reduzierten peak-to-peak-Darstellung für normales ECoG (M0); hellgraue Flächen positive Amplituden (Nahfelder); dunkelgraue Flächen negative Amplituden (Fernfelder); weiße Flächen Übergangsbereich. Die Triggerelektrode ist jeweils durch ein Quadrat gekennzeichnet.

### 5.1.6 $\lambda$ -Flächen

Die SP unterscheiden sich örtlich in der Größe ihrer Amplitude. Unter E37 werden z.B. stets vergrößerte Amplituden nachgewiesen, die unter spike-Aktivität Extremwerte erreichen. Dagegen sind die SP-Amplituden in vielen Elektrodenpositionen ( z.B. E44 - E46) wesentlich kleiner und sehr viel weniger von der Hintergrundaktivität abhängig. Ein anderer Gesichtspunkt betrifft die elektrotonische Ausbreitung dieser SP in ihre unmittelbare Umgebung, die Gegenstand der Modulanalyse ist. Wie dort gezeigt, folgt die elektrotonische Feldverteilung nicht nur der Größe der SP-Amplituden, sondern unterliegt offenbar noch weiteren Einflüssen. Dies wird besonders deutlich, wenn man die Module E45 und E37 miteinander vergleicht. Für E45 konnte eine starke Beziehung zum Umfeld konstatiert werden, die in einer großen gleich- und einer großen gegenphasigen Potentialreflexion besteht. Demgegenüber erweist sich das Modul E37 mit seinen großen Amplituden als relativ isoliert; sein Umfeld reagiert nur wenig gleichgerichtet oder gegenphasig.

Um die Stärke des Übergangs zwischen den Nah- und Fernfeldern beschreiben zu können, wurden  $\lambda$ -Flächen berechnet (vgl. 4.4) und in **Abb. 5.11** dargestellt.

Es lassen sich zwei verschiedene Flächenkategorien unterscheiden. Zum einen Flächen, die durch steile räumliche Potentialgradienten gekennzeichnet sind und demnach nur kleine  $\lambda$ -Flächen ausbilden, so beispielsweise Strukturen unter den Elektroden E36, E37, E38, E19 und E20. Zum anderen Flächen, die in Umkehr dieser Charakteristik bei geringen räumlichen Potentialgradienten große  $\lambda$ -Flächen entwickeln. Sie sind Strukturen zuzuordnen, die sich s-förmig vom oberen linken Rand durch die obere Mitte nach rechts unten im Ableitfeld des Elektrodengrids erstrecken. Die kleinen  $\lambda$ -Flächen sind in erster Näherung Elektrodenpositionen mit spike-Aktivität und einer wahrscheinlich epileptogenen Funktion. Die benachbarten größeren Flächen korrelieren mit Elektrodenpositionen, die sich durch eine höhere kohärente SP-Generierung auszeichnen, wie noch unter **5.1.7** beschrieben wird.

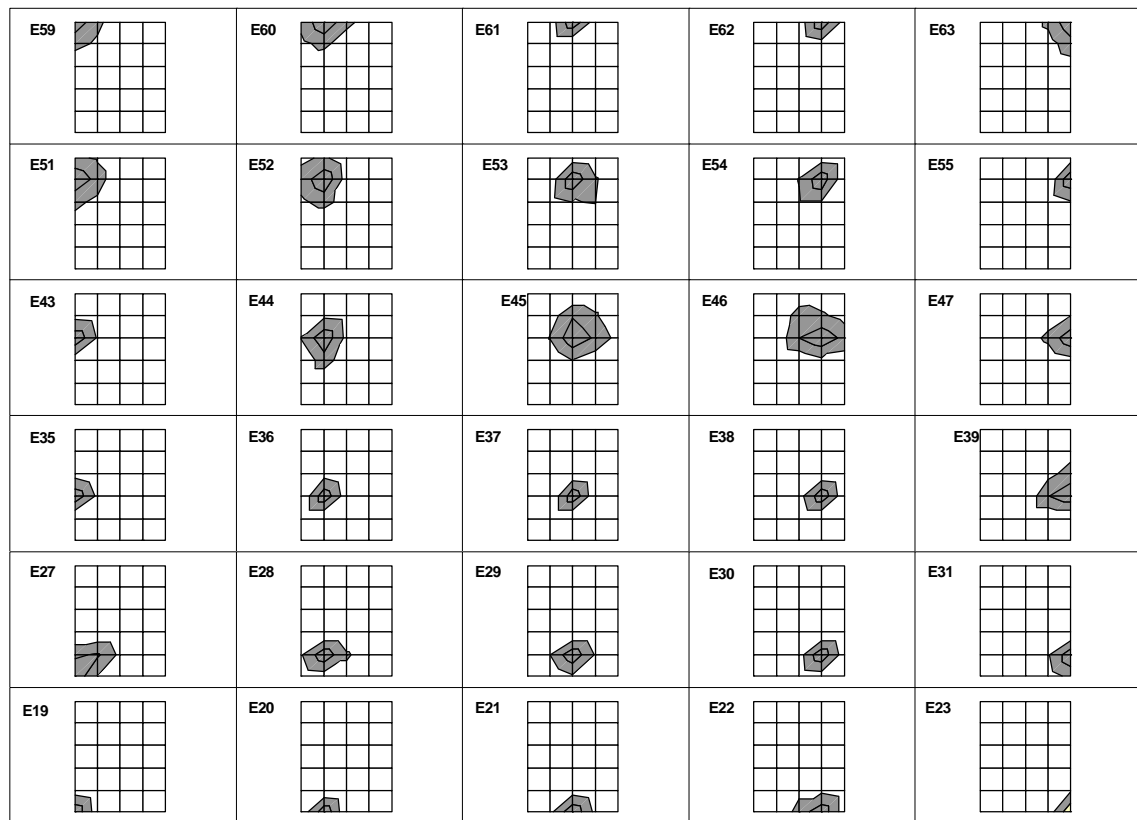


Abbildung 5.11

$\lambda$ -Flächen für die einzelnen Module in topologischer Anordnung entsprechend der Ableitelektrodenpositionen (vergl. Abb. 4.1).

### 5.1.7 Kohärenz-Analyse im ECoG (KKD)

Werden in zwei Ableitkanälen durch Kreuzkorrelation mit dem Suchtemplate SP selektiert, so gelten diese beiden SP nach den Modalitäten der "Zweikanalkopplungsanalyse" als kohärent, wenn sich die Zeitpunkte ihrer signifikanten Korrelationsmaxima (siehe **Pkt. 4.5**) um maximal  $\pm 0,49$  ms unterscheiden.

Im vorliegenden Fallbeispiel erweist sich die Zweikanalkopplung für die Dauer der Ableitung als relativ stabil. Ihre Kartierung nach Hintergrundaktivität ändert nur die Quantität, nicht aber die Orte mit relativ hoher bzw. niedriger Zweikanalkopplung (vgl. **Abb. 5.12**). Die höchste Quantität wird unter normalem ECoG (**M0**) erreicht, die geringste unter spike-Aktivität (**M1**). Die Zweikanalkopplung wird durch den Hintergrund folglich in ähnlicher Weise beeinflusst wie die SP-

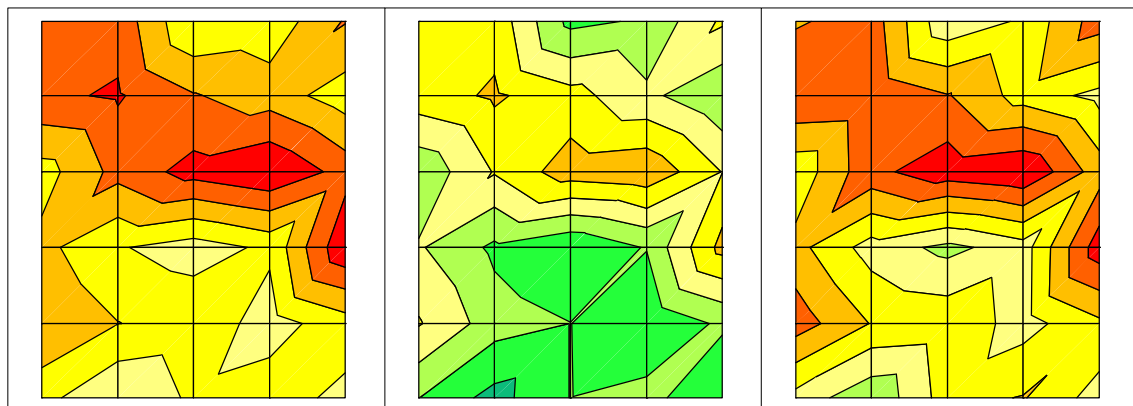


Abbildung 5.12

Zweikanalkopplungsdichte (KKD) für  $\Delta t=0$ ms. Es bedeuten: rote Flächen maximale, dunkelgrün Flächen minimale Zweikanalkopplungsdichte, links normaler ECoG-Aktivität (**M0**), in der Mitte spike-Aktivität (**M1**), links slow wave-Aktivität (**M2**). Die Farbcodierung läuft in acht Abstufungen von einer Kopplungsdichte von 0,6 (dunkelgrün) bis 3,2 (rot).

Dichte. Denn dort, wo die Dichte hoch ist, ist auch die Zweikanalkopplung hoch. Dies läßt sich jedoch nicht generalisieren. Die insgesamt differenten flächenhaften Verteilungen von Dichte und Kopplung zeigen an, daß beide nur teilweise einander bedingen. Zumindest fällt auf, daß rings um Elektrode E37 die Kopplungsdichte gering und räumlich wenig strukturiert ist, wie das auch in der Darstellung der auf die jeweilige Einzelelektrode bezogenen Abbildung der Zweikanalkopplungen am Beispiel für normales ECoG (**M0**) zum Ausdruck kommt (vgl. **Abb. 5.13**). Hier ist, für jede Ableitelektrode im Ableitfeld getrennt, die Häufigkeit für das gleichzeitige Auftreten von SP in allen anderen Kanälen dargestellt. Die KKD-Maps für jede Elektrode sind dabei so angeordnet, wie es der Elektrodenposition im Grid entspricht (siehe **Abb. 5.2**). Jedes einzelne KKD-Map stellt wiederum schematisch das Grid dar. Die oben links in den einzelnen Maps angegebenen Zahlen sind die als Trigger verwendeten Elektrodenpositionen im jeweiligen Ableitfeld (siehe **Abb 5.2**). Die Farbkodierung erfolgt für alle Bilder mit dem gleichen Wertebereich von 0,03 bis 0,27 Kopplungen/event. Nur bei maximal jedem dritten bis vierten event in einem Kanal kommt es in

einem definierten anderem Kanal ebenfalls zu einem event. Die Hochrechnung auf das Ableitgrid ergibt somit einen Bereich von 0,8 bis 7 weitere events auf dem Grid, wenn in einem Kanal ein event beobachtet wird. Dabei liegt der weitaus größte Teil der Kopplungen im Bereich bis zu vier gleichzeitigen events (vgl. **Abb. 5.13** die grünen und blauen Flächen).

In dieser Darstellung wird deutlich, daß die auf jede Einzelelektrode bezogenen Zweikanalkopplungen ihre jeweils größte Dichte stets zu einer oder zu mehreren unmittelbar benachbarten Elektrodenpositionen entwickeln. Dabei wird niemals der gesamte Bereich der sich überdeckenden Nahfelder benachbarter Elektroden ausgefüllt. Vielmehr scheint es für die höchste Kopplungsdichte preferierte Sektoren zu geben. Typisch für diese Aussage sind die kohärenten Beziehungen zur Phase 0 zwischen den Elektroden E51 und E52, E 53 und E45, E 45 und E46. Aber selbst in diesen Bereichen ist die Wahrscheinlichkeit, gleichzeitiger events kleiner als 30%.

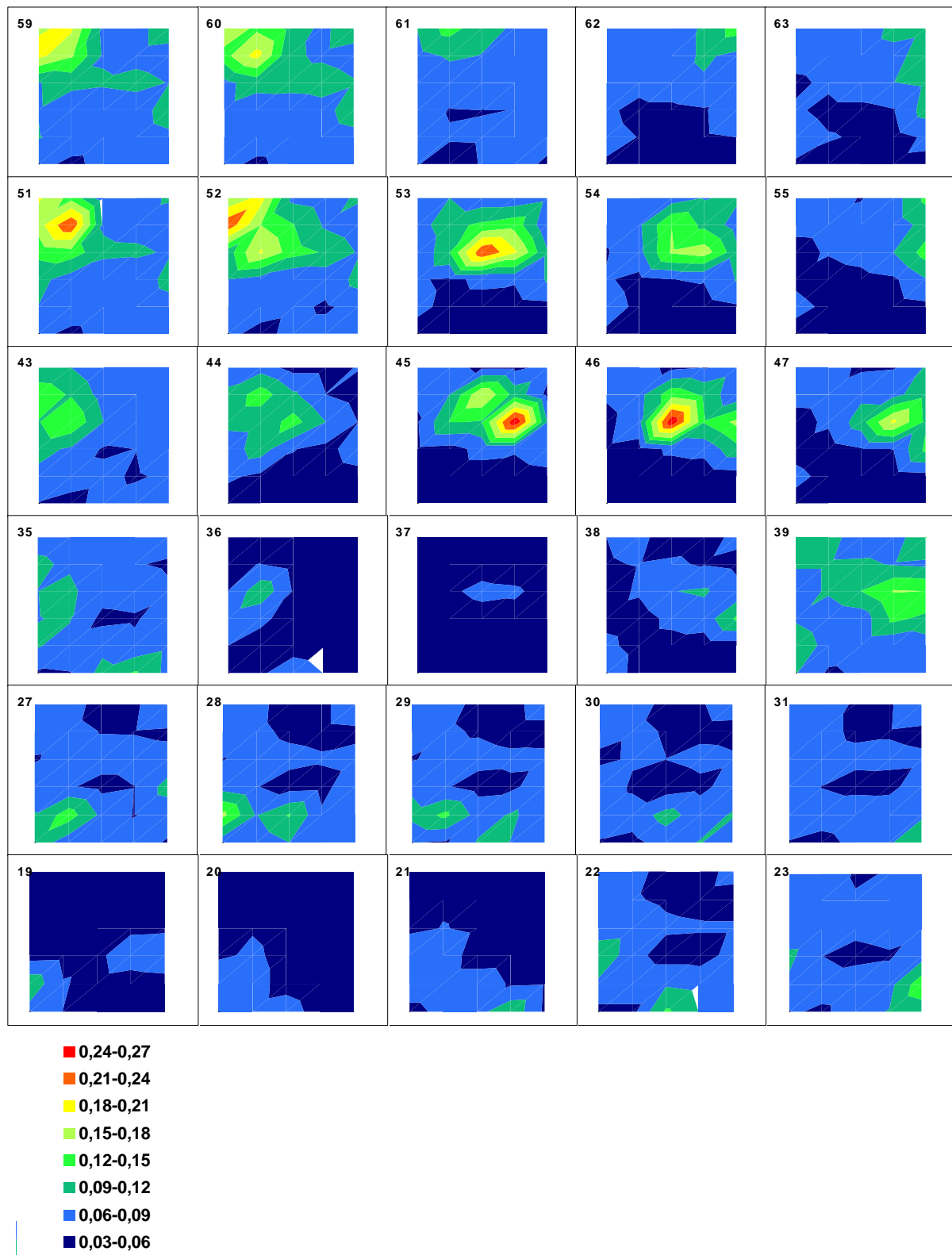


Abbildung 5.13

Zweikanalkopplungen in topologischer Anordnung der Triggerelektroden, jeweils in Beziehung zum gesamten Ableitfeld unter normaler ECoG-Aktivität (M0). Die Farbmarkierung kennzeichnet die maximale Zweikanalkopplungsdichte rot und die minimale Zweikanalkopplungsdichte blau [entspricht Kopplungen pro SP].



### 5.1.8 Kreuzkorrelation zwischen Modul und Kohärenz

Da die kohärente Zweikanalkopplung stets zwischen unmittelbar benachbarten Nahfeldern ihre größte Dichte entwickelt, lag es nahe, die Rolle dieser Nah- und Fernfelder mit den Mitteln der Zweikanalkopplungsanalyse näher zu untersuchen. Als probates Mittel wurden für einzelne Elektrodenpositionen Kreuzkorrelationskoeffizienten zwischen dynamischen bzw. reduzierten Modulmaps mit Kopplungsmaps unterschiedlich zeitlicher Verzögerung von 0 bis 15,625 ms berechnet. **Abb. 5.14** zeigt als Beispiel eine solche Kreuzkorrelation, berechnet für E45. Die mit zeitlichen Verzögerungen gekennzeichneten Kopplungsmaps zwischen 0,49 bis 15,14 ms zeigen innerhalb des Ableitfensters eine hohe Flächendynamik. Die für jedes Bild angepaßten kohärenten Schwerpunkte (Maximum rot, Minimum blau markiert) liegen anfänglich im Nahfeldmodul (vgl. Modul unten links), zwischenzeitlich im Fernfeldmodul, um nach ca. 8 ms ins Nahfeldmodul zurückzukehren. Die sich in der Zeit entwickelnden Bewegungen der verzögerten Zweikanalkopplung werden durch die Kreuzkorrelationsfunktion (blaue Kurve im Diagramm unten rechts) nachgezeichnet. Große Strecken dieser Kreuzkorrelation bewegen sich außerhalb der Konfidenzschranken ( $p < 0,05$ ) und erreichen für Kopplungsbeziehungen im Nahfeld hochsignifikante positive und für Kopplungsbeziehungen im Fernfeld hochsignifikante negative Korrelationskoeffizienten. Zugleich erfahren die Kopplungsdichten mit der Verzögerung eine deutliche Reduktion ihrer Dichte. Relativiert man diese auf Kopplungen bei 0 ms Verzögerung, erhält man die grün markierte Zeitfunktion der Kopplungsdichte unten links im Diagramm. Im Fernfeldbereich beträgt der Anteil verzögerter Kopplungen weniger als 0,31, wenn die Kopplungsdichte des Nahfeldbereichs ohne Verzögerung 1 gesetzt wird. Bei Rückkehr ins Nahfeld steigt die Kopplungsdichte noch einmal an und überschreitet die Marke 0,31.

Daß diese für E45 exemplarisch dargestellte Kreuzkorrelation zwischen Modul und Zweikanalkopplung kein Zufall ist, beweist **Abb. 5.14**. Hier wurden nur die Kreuzkorrelationsfunktionen und die Zeitfunktionen der relativierten Zweikanalkopplungsdichte synoptisch abgebildet. Dabei wurde das Modul E45 blau, die wiederholt als epileptogen gekennzeichnete Beziehung der E37 rot markiert. Für die große Mehrzahl der Ableitungen gilt die mit **Abb. 5.14** skizzierte Gesetzmäßigkeit in den Beziehungen zwischen Modul und Zweikanalkopplung, auch wenn nicht in jedem Fall eine signifikante Korrelation im Fernfeldbereich erzielt wurde. Für die als „epileptogen“ gekennzeichneten Elektrodenpositionen fällt die Rückkehr zum Nahfeld aus. Bemerkenswert ist auch, daß gerade diese Positionen die geringste Kopplungsdichte zur Zeitverzögerung 0 aufweisen, aber die höchste im Fernfeldbereich. Offenbar wird ein höherer Anteil an Phase-0-Kohärenz im Fernfeldmodul wirksam.

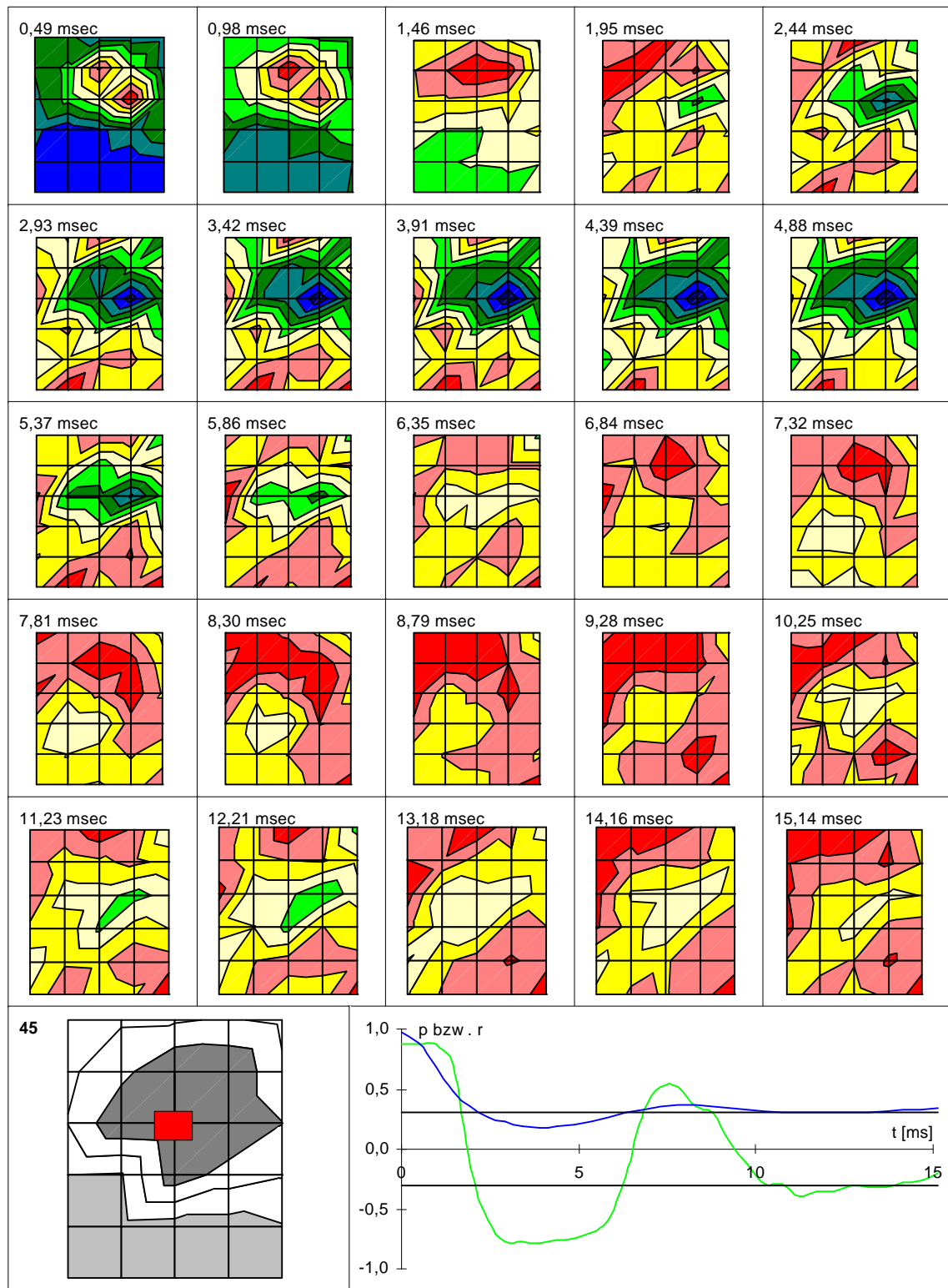


Abbildung 5.14

Exemplarische Kreuzkorrelationsanalyse E45. Die einzelnen Maps wurden mit der Verzögerungszeit gekennzeichnet. Die Zweikanalkopplungsdichte wurde in jedem Map angepaßt; rot kennzeichnet maximale, blau minimale Kopplungsdichte. Unten links das Modul von E45 in reduzierter Abbildung; das Nahfeldmodul wurde dunkelgrau, das Fernfeldmodul hellgrau markiert. Unten rechts Zeitfunktionen der Kreuzkorrelationskoeffizienten (grün) und die für diese Funktionen gültigen Konfidenzschranken für  $p < 0,05$  sowie die relativierte Zweikanalkopplungsdichte (blau). Die momentane Kopplungsdichteverteilung von E45 ist der Abb. 5.12 zu entnehmen.

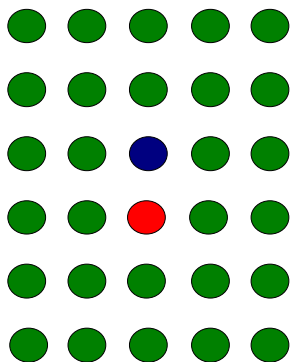
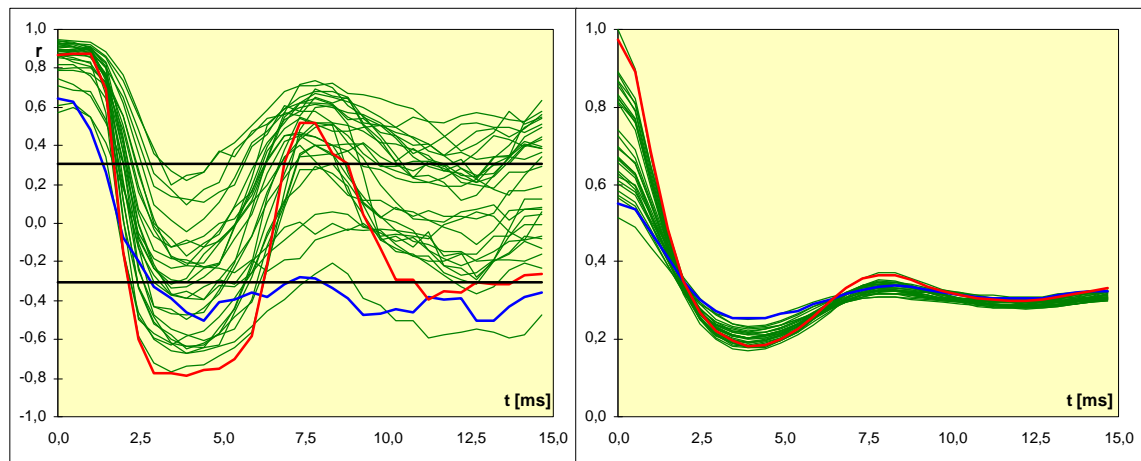


Abbildung 5.15

Kreuzkorrelationsfunktionen (oben links) und Zeitfunktionen der Zweikanalkopplungsdichte (oben rechts) des gesamten Ableitfeldes unter normalem ECoG (M0). Die Funktionen für E45 wurden rot und die für die Elektroden E 37 blau gezeichnet. In schwarz die Konfidenzschranken für  $p < 0,05$ . Das Ableitfeld (unten links) kennzeichnet die Lage der farblich hervorgehobenen Elektrodenpositionen im Ableitfeld.

## 5.2 Elektroenzephalogrammableitungen

Um die Anwendbarkeit der Subpotentialanalyse unter elektroenzephalographischen Laborbedingungen nachzuweisen, wurde an 15 gesunden Studenten eine Pilotstudie mit einer 30 kanaligen EEG-Ableitung unter verschiedenen kognitiven Anforderungen durchgeführt. Diese Studie ist Gegenstand der Promotionsarbeit von Th. Werner(WER1998). Die hier exemplarisch gezeigten Ergebnisse einer Subpotentialanalyse beziehen sich auf eine geistig wie körperlich gesunde Probandin dieser Studie.

In dieser Studie wurden jeweils 30 Sinterelektroden nach einem modifizierten 10 - 10 System gitterförmig um Cz mit Elefix EEG-Paste (Nihon-Kohden) aufgeklebt. Über jeder Hemisphäre befanden sich drei Reihen mit je fünf Elektroden (vgl. **Abb 5.16**).

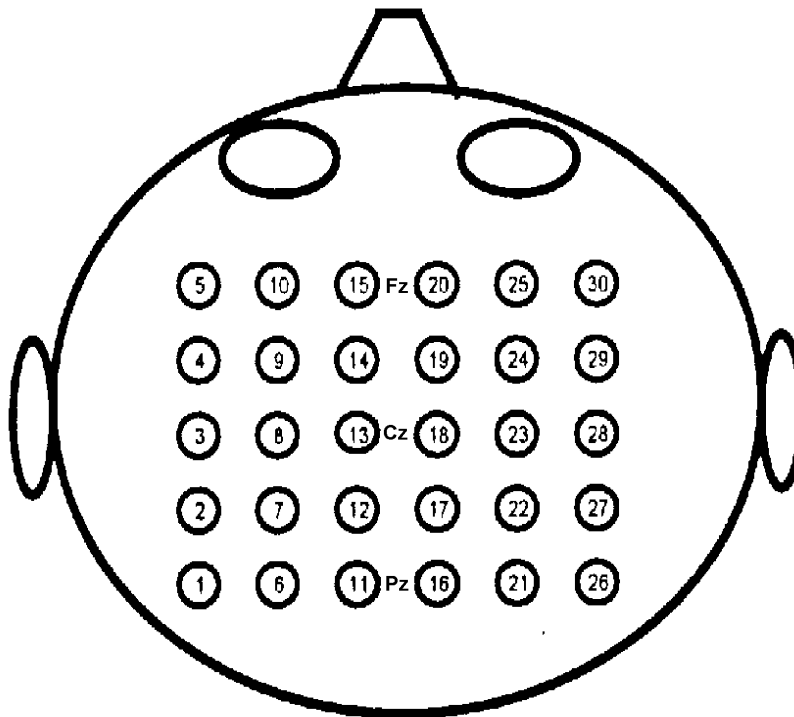


Abbildung 5.16

Anordnung der Elektroden in der EEG-Studie.

Das EEG wurde unter den folgenden drei Bedingungen abgeleitet:

- a) unter relaxierter Wachheit und bei geöffneten Augen („**Augen auf**“),
- b) während der Lösung einer schriftlich vorgegebenen Kettenaufgabe durch Kopfrechnen („**Rechnen**“) und

- c) während der Darbietung eines Hörspiels, über dessen Inhalt anschließend Fragen gestellt wurden („**Hören**“).

Unter jeder dieser Bedingungen wurde das EEG für die Dauer von drei Minuten abgeleitet.

Die EEG-Aufzeichnung erfolgte mit dem Neuroscan. Die Abtastrate betrug 2 kHz. Die Hardware-Filterung war auf 0,3 Hz untere und 500 Hz obere Grenzfrequenz eingestellt. Die Verstärkung war so gewählt, daß das LSB 0,134  $\mu$ V entsprach.

### 5.2.1 SP-events in Beziehung zur EEG-Aktivität bei mentaler Leistung

Analog zu den Darstellungen unter 5.1.1 wurden in den **Abb. 5.17** bis **5.19** die SP-events in synoptischer Beziehung zur jeweiligen EEG-Aktivität unter den Bedingungen „**Augen auf**“, „**Rechnen**“ und „**Hören**“ dargestellt. Die Zeitpunkte der SP-events sind für signifikante positive Korrelationen des Suchtemplates mit dem EEG durch senkrechte Striche nach oben an der EEG-Baseline markiert, signifikant negative Korrelationen entsprechend durch senkrechte Striche nach unten. In allen drei Abbildungen ist jeweils nur eine Sekunde der dreiminütigen EEG-Ableitung exemplarisch dargestellt. Ein schlüssiger Vergleich zur Kennzeichnung von Unterschieden zwischen diesen Ableitbedingungen ist auf dieser Basis mithin nicht möglich. Aber es bieten sich vergleichende Betrachtungen zur analog durchgeführten SP-event-Analyse charakteristischer ECoG-Abschnitte und zu einigen Wechselbeziehungen mit der EEG-Hintergrundaktivität bei den unterschiedlichen mentalen Anforderungen an.

Als erstes fällt die wesentlich höhere Dichte der SP-events in den EEG-Ableitungen auf. Weiterhin entsteht bei den EEG-Ableitungen der Eindruck einer großen Regelmäßigkeit im Erscheinungsbild der SP-events. Dieser Eindruck von Regelmäßigkeit beruht darauf, daß unter „**Augen auf**“ und „**Hören**“ Gruppierungen von ausschließlich positiven und negativen SP-events mit einer Folge von 3 bis 6 SP-events gleicher Polarität dominieren, wobei in dieser Darstellungsform keine eindeutige Beziehung zum Wellenverlauf des EEG besteht. In **Abb. 5.18** ist rechts ein Lidschlagartefakt zu erkennen, der am deutlichsten unter den frontalen Elektroden E05, E10, E15, E20, E25 und E30 ausgeprägt ist. Auch unter diesem artefiziellen EEG zeigen sich diese SP-event-Folgen. Unter einem recht flachen Betrachtungswinkel zeigen sich solche „Dichtehäufungen“ mit einer Frequenz von ca. 6 bis 7 Hz, wobei sowohl positive als auch negative SP-events auftreten. Für die Bedingung „**Rechnen**“ (siehe **Abb. 5.18**) gelten ähnliche Aussagen, jedoch ist das in Form und Amplitude andere EEG unter den Elektroden 4 und 5 mit einer geringeren event-Dichte verbunden, und die 6 bis 7 Hz- Rhythmik läßt sich hier nicht feststellen. Auch ist die Aufeinanderfolge gleichgepolter SP-events mit 2 - 3 hier etwas geringer. Dadurch erscheint die Verteilung der SP-events in Polarität und Abfolge regelmäßiger als unter „**Augen auf**“ und „**Hören**“. Betrachtet man alle drei Abbildungen, so entsteht unter „**Rechnen**“ und „**Hören**“ der Eindruck einer etwas höheren SP-event-Dichte, die generell zu zentralen Ableitpositionen zunimmt.

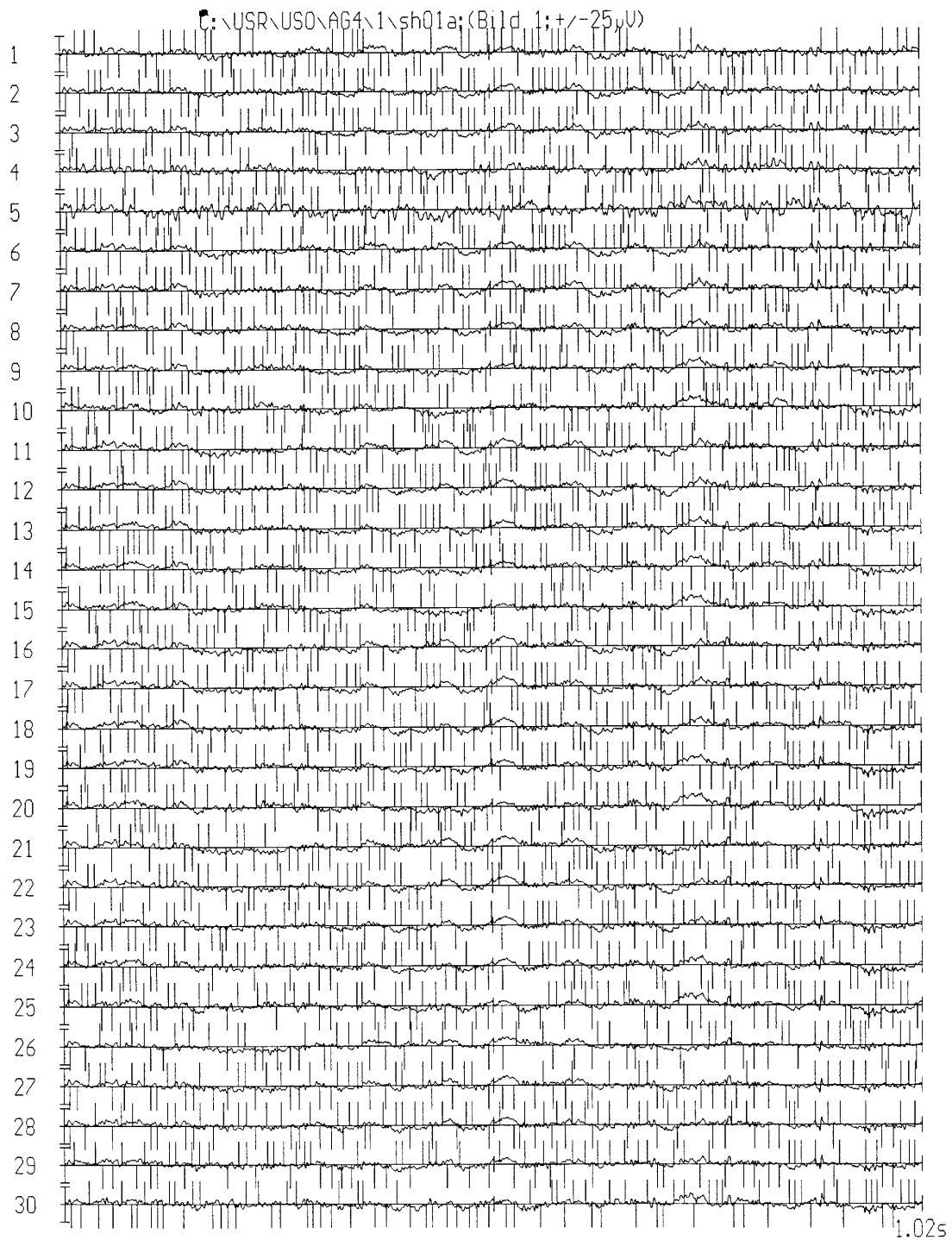


Abbildung 5.17

SP-events und EEG-Hintergrundaktivität bei mentaler Leistung: Bedingung „Augen auf“.

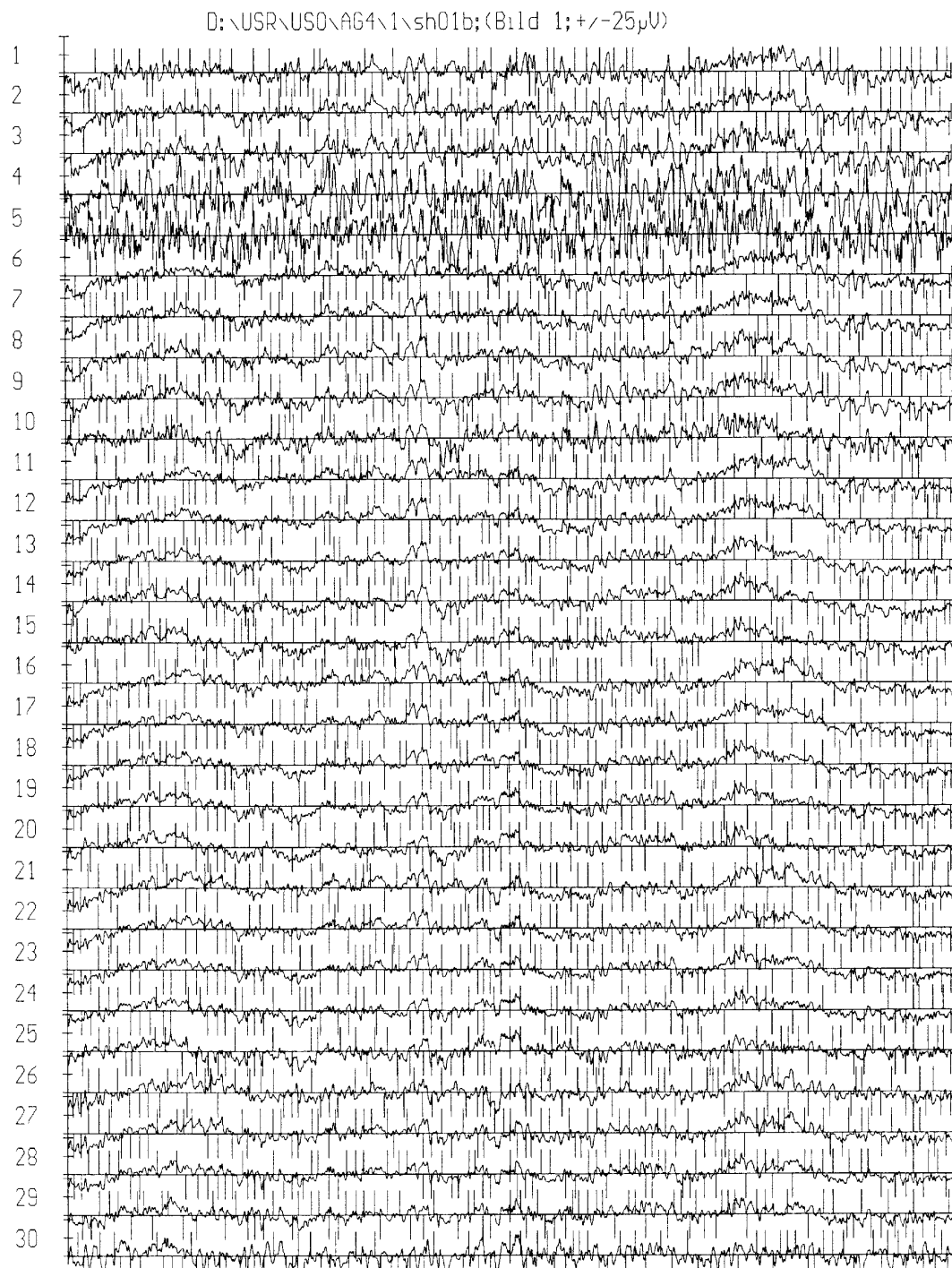


Abbildung 5.18

SP-events und EEG-Hintergrundaktivität bei mentaler Leistung: Bedingung „Rechnen“.

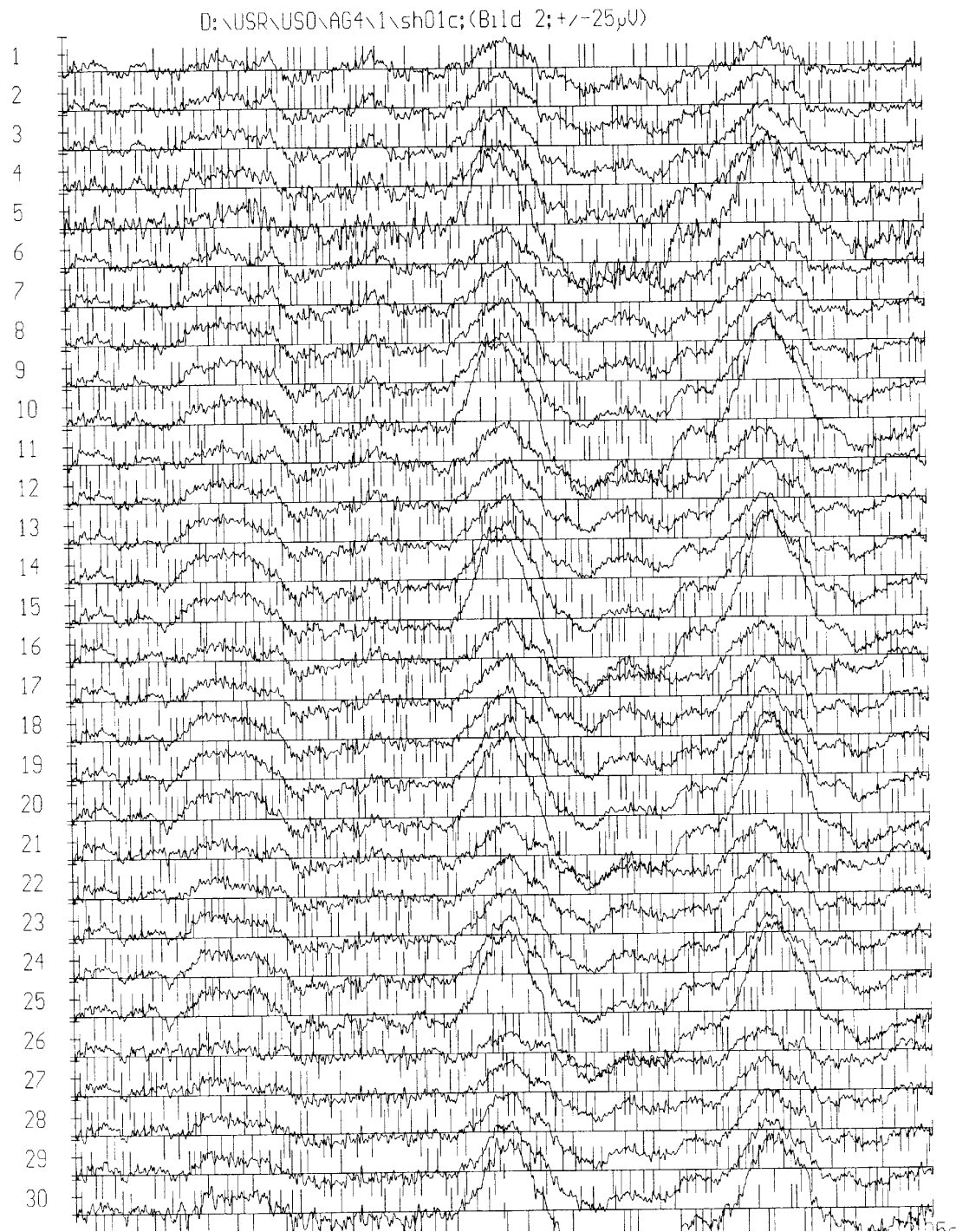


Abbildung 5.19

SP-events und EEG-Hintergrundaktivität bei mentaler Leistung Bedingung: „Hören“. Rechts Lidschlagartefakt im EEG.



### 5.2.2 SP-Dichte in Beziehung zur Aufgabenstellung

Unter diesen drei Bedingungen („**Augen auf**“, „**Rechnen**“ und „**Hören**“) unterscheidet sich die SP-Dichte in der absoluten Höhe und in ihrer topographischen Verteilung. **Abb. 5.20** faßt diese Ergebnisse zusammen.

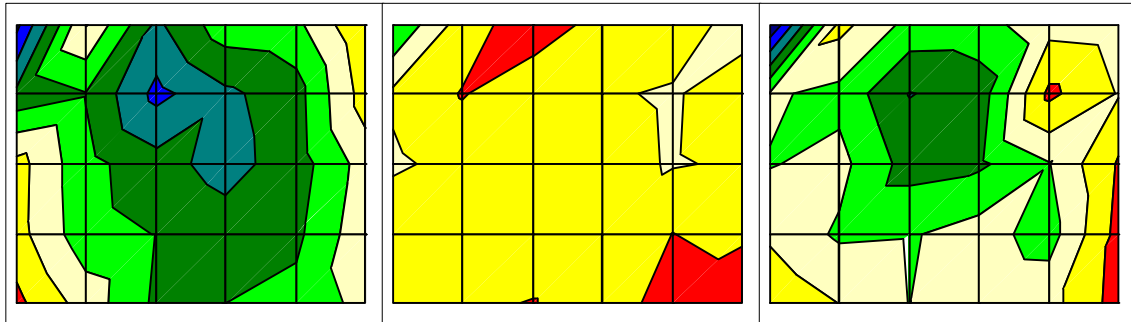


Abbildung 5.20

Topographische SP-Dichte-Verteilung für die drei Ableitbedingungen (links „Augen auf“, mitte „Rechnen“, rechts „Hören“). In der Farbskalierung kennzeichnet rot die höchste (84,5 bis 85,0 SP/s), blau die geringste SP-Dichte (81,0 bis 81,5 SP/s).

Unter der Bedingung „**Augen auf**“ ist die SP-Dichte über weite Bereiche des zentralen Ableitfeldes gering. Nur am rechten lateralen Rand, besonders über E30, und am linken lateralen Rand, besonders über E01, ist die Dichte höher. Sehr ähnlich verteilt sich die Dichte unter der Bedingung „**Hören**“; die geringsten Dichten sind jedoch mehr auf einen frontozentralen Bereich konzentriert. Auffällig ist ein singuläres Maximum an Elektrode E24. Beachtlich ist auch die hohe Dichte an den Elektroden E26 bis E28. Im Gegensatz dazu ist unter der Bedingung „**Rechnen**“ die SP-Dichte generell erhöht (rote und gelbe Flächen). Im frontozentralen Bereich unter E15 und im rechten occipitalen Bereich (E21, E26) treten eng umschriebene Bereiche geringerer SP-Dichte auf (blaue Felder). Bemerkenswert ist, daß an Elektrode E05 (frontolateral links) unter allen Bedingungen stets die geringsten SP-Dichten auftreten.

### 5.2.3 SP-Amplituden-Zeit-Templates in Beziehung zur Aufgabenstellung

Die Aufgabenstellung beeinflusst die SP-Amplituden (vgl. **Abb. 5.21**). Diese sind unter der Bedingung „**Rechnen**“ für das gesamte Ableitfeld größer, als unter den Bedingungen „**Augen auf**“ und „**Hören**“. Ferner bilden die Amplituden-Zeit-Templates unter „**Rechnen**“ einen zweiten positiven Gipfel aus, wodurch sich im Template ein gewisses Plateau andeutet. Dieses ist unter „**Hören**“ auch in einigen Ableitungen des frontozentralen Mittelfeldes zu sehen. Unter „**Augen auf**“ findet sich ein solches Plateau nur unter E05 und andeutungsweise unter E29 und E30.

Die topographischen Unterschiede innerhalb der Ableitbedingungen sind jedoch nur gering ausgeprägt. Stets dominieren für die jeweils rechts- oder linkshemisphärischen Randpositionen große SP-Amplituden, die unter „**Rechnen**“ an allen vier Eckpositionen größere Steigerungen erfahren. In den zentralen Elektrodenpositionen sind die SP-Amplituden durchweg kleiner und topographisch geringer differenziert. Die SP-Amplituden liegen in einem Bereich von 3 bis 6  $\mu\text{V}$ . Auffallend ist ferner, daß unter allen drei Bedingungen die Elektrode E05 mit den geringsten SP-Dichten die größten Amplituden aufweist. Die Amplituden erreichen hier Spitzenwerte bis zu ca. 20  $\mu\text{V}$  (E05, E04; beachte die andere Skalenbeschriftung).

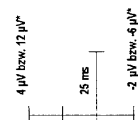
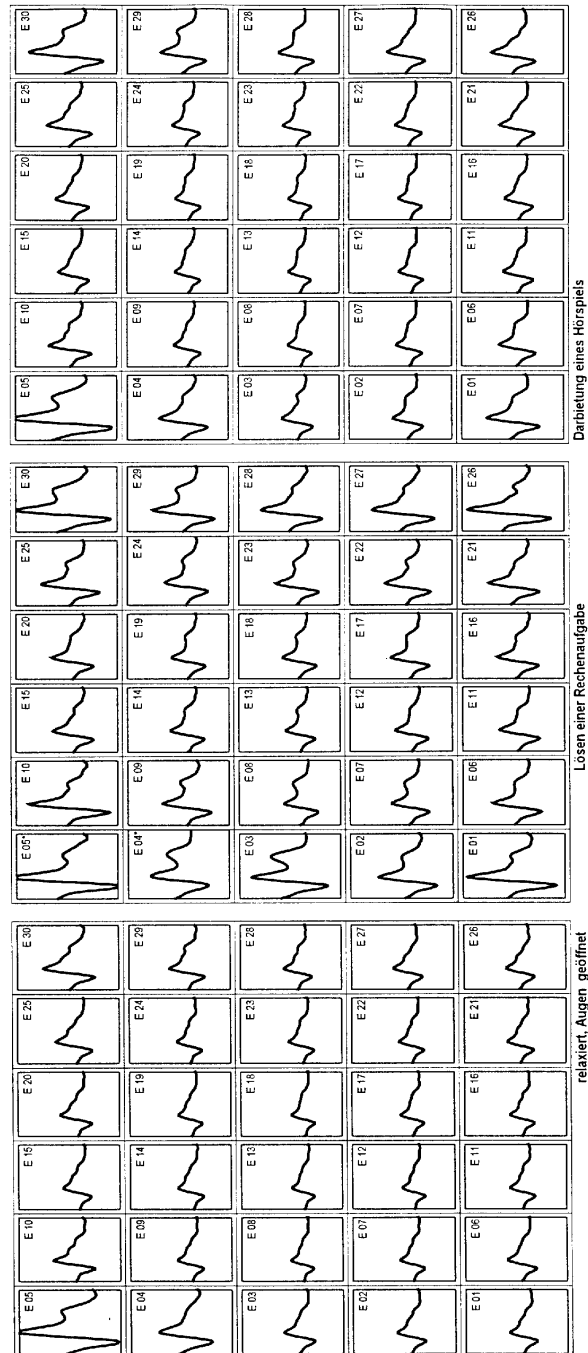
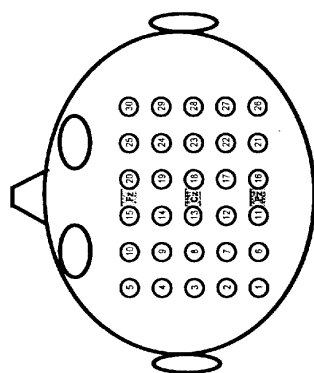


Abbildung 5.21

Amplituden-Zeit-Templates der SP, angeordnet entsprechend der Elektrodenposition im Ableitschema. Unten bezogen auf die Bedingung „Augen auf“, in der Mitte für die Bedingung „Rechnen“, oben unter der Bedingung „Hören“. Die Elektroden E04 und E05 sind unter „Rechnen“ abweichend skaliert und mit „\*“ markiert.

### 5.2.4 Zeitliche Entwicklung der SP-Module

Die zeitliche Entwicklung der SP-Module wird exemplarisch an zwei Elektrodenpositionen demonstriert: an E15 und an E18. Die zeitliche Modulentwicklung unter E15 (vgl. **Abb. 5.22**) ist dadurch gekennzeichnet, daß sich zunächst ein kleinerer negativer Gipfel ausprägt, dem nach raschem Polaritätswechsel ein positiver Gipfel folgt. Diese Positivierung des Potentials verschwindet nach weiteren ca. 10 ms wieder. Jedem Gipfel ist eine komplizierte elektrotonische Feldverteilung zugeordnet, die sich in Nah- und Fernfelder differenzieren läßt. Das Fernfeld trägt dabei das jeweils umgekehrte Vorzeichen des Nahfeldes. Die dem negativen SP-Gipfel zugeordneten Fernfelder decken sich in ihren Koordinaten unter den Bedingungen „**Augen auf**“ und „**Hören**“ nicht mit Fernfeldern des positiven Potentialgipfels, bei „**Rechnen**“ weisen sie eine gewisse Ähnlichkeit auf. Es bestehen große Unterschiede zwischen den verschiedenen Bedingungen. Unter E15 zeigt sich die stärkste Felddispersion unter dem positiven Gipfel beim „**Rechnen**“. Bei einer relativ großen Übereinstimmung im SP-Template unter „**Augen auf**“ und „**Hören**“ erweisen sich die Potentialmaps beider Bedingungen als durchaus unterschiedlich.

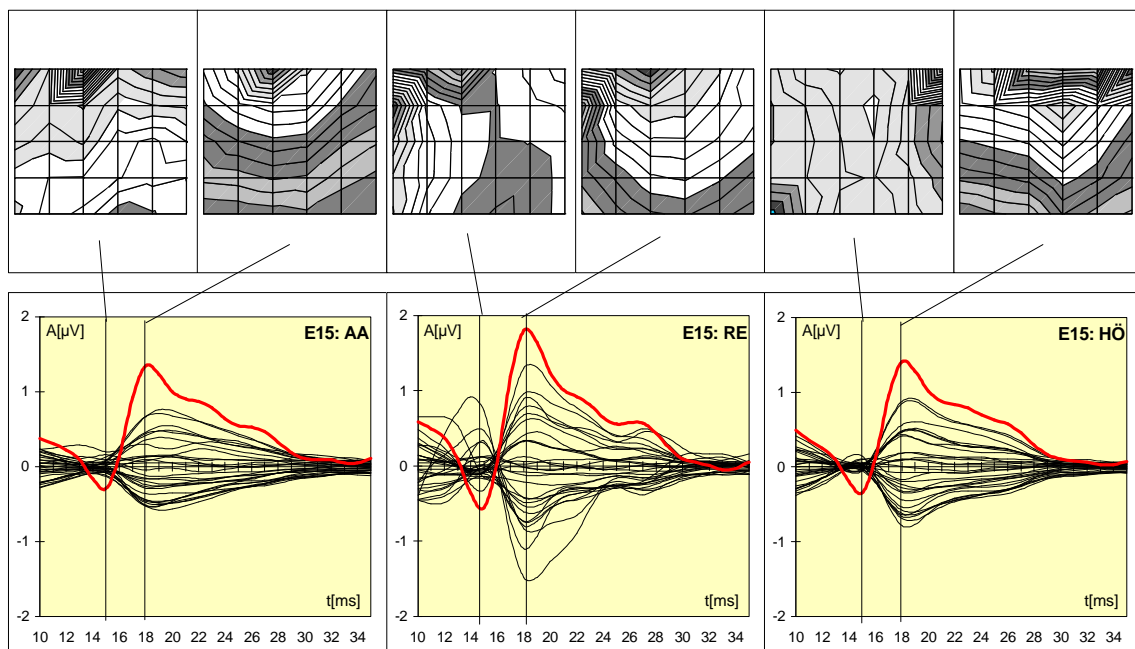


Abbildung 5.22

Zeitliche SP-Modul-Entwicklung unter Verwendung der Ableitelektrode E15 als Trigger-elektrode. Dargestellt sind links die Modul-Entwicklung unter der Bedingung „Augen auf“, in der Mitte unter „Rechnen“, rechts unter „Hören“. In der unteren Bildreihe sind die zugehörigen Zeitfunktionen abgebildet, wobei die Potentialentwicklung unter der Trigger-elektrode E15 rot gekennzeichnet ist. Darüber als Momentaufnahmen, dem jeweils negativen bzw. positiven Gipfel zugeordnet, die darauf bezogenen Potentialverteilungen. Sie kennzeichnen zum einen die lokalisierte Generierung der SP-events, zum anderen die Strukturierung in Nah- und Fernfelder.

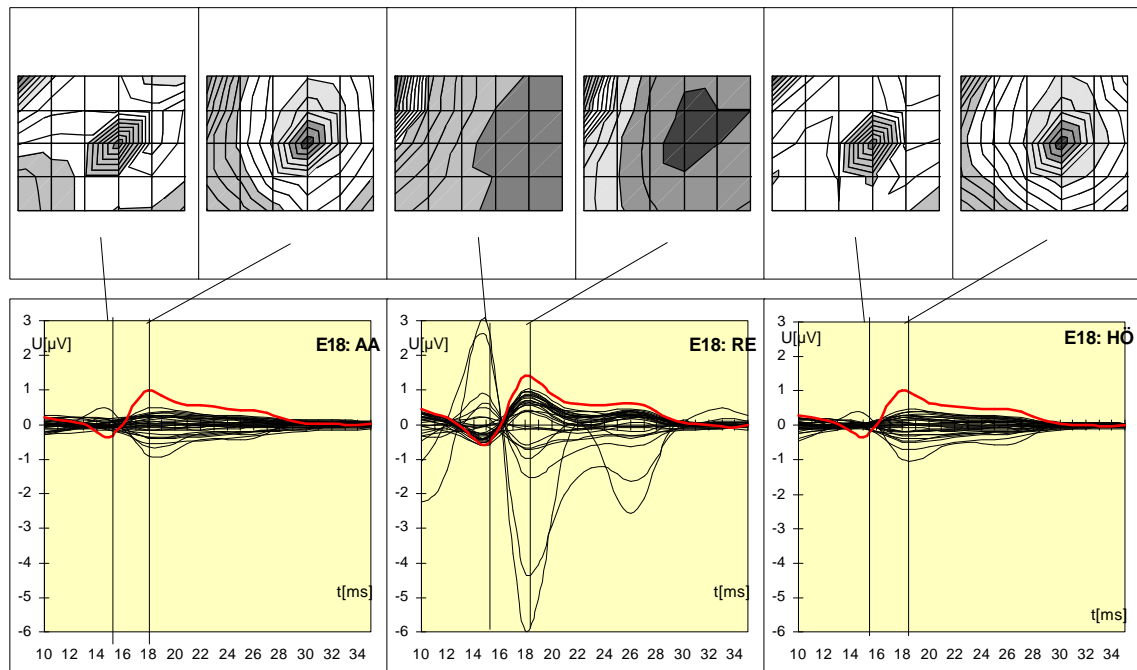


Abbildung 5.23

Zeitliche SP-Modul-Entwicklung unter Verwendung der Ableitelektrode E18 als Trigger-elektrode. Dargestellt sind links die Modul-Entwicklung unter der Bedingung „Augen auf“, in der Mitte unter „Rechnen“, rechts unter „Hören“. In der unteren Bildreihe sind die zugehörigen Zeitfunktionen abgebildet, wobei die Potentialentwicklung unter der Trigger-elektrode E18 rot gekennzeichnet ist. Darüber als Momentaufnahmen, dem jeweils negativen bzw. positiven Gipfel zugeordnet, die darauf bezogenen Potentialverteilungen. Sie kennzeichnen zum einen die lokalisierte Generierung der SP-events, zum anderen die Strukturierung in Nah- und Fernfelder.

Die Potentialentwicklung unter E18 (vgl. **Abb. 5.22**) zeigt sich im Nahfeld unter „**Augen auf**“ und „**Hören**“ als relativ streng um die Elektrodenposition lokalisiert; auch die übrigen Feldverteilungen sind unbedingt vergleichbar. Damit erweisen sich die Bedingungen „**Augen auf**“ und „**Hören**“ als wenig typisch für diese Elektrodenposition. Anders unter der Bedingung „**Rechnen**“: hier ist dem negativen Gipfel kein eng umgrenzbares Nahfeld zuzuordnen, und der positive Gipfel zeigt ein stark vergrößertes, jedoch nach allen Richtungen abfallendes Nahfeld. Für diese Bedingung kann in erster Näherung eine Zweiteilung des Ableitgebiets in ein rechtshemisphäres Nahfeld und ein linkshemisphäres Fernfeld sowohl für die Zeit des Minimums als auch für die Zeit des Maximums im Trigger-SP festgestellt werden. Das Fernfeld ist dabei jedoch dem Umfang nach geringer. Es ist auf die Elektroden E03 bis E05 und E09 und E10 beschränkt. Wie im unteren Bildteil zu erkennen ist, gibt es hier besonders große Potentialphänomene mit entgegengesetzter Polarität. Sie sind zum Teil dem Betrag nach größer als die entsprechenden Amplituden im Triggerkanal.

### 5.2.5 Module in der reduzierten peak-to-peak-Darstellung

Auch bei der reduzierten SP-Modul - Darstellung dominiert die große Ähnlichkeit zwischen den Ableitbedingungen „**Augen auf**“ und „**Hören**“ (vgl. **Abb. 5.24** und **Abb. 5.26**). Diese beiden Bedingungen werden durch kleine, im Prinzip auf die Triggerelektrode begrenzte Nahfelder charakterisiert, was die Lokalisiertheit der SP-Generierung unterstreicht. Mit Ausnahme der Elektroden des frontalen Randes (E05, E10, E15, E20, E25, E30) und der Elektroden E04 und E09 sind nur sehr kleine Fernfelder festzustellen, die mit Ausnahme der oben genannten Positionen fast immer E05 als Zielstruktur enthalten. Dabei scheinen die zentral gelegenen Elektroden einen geringeren Anteil um E05 zu beanspruchen als die mehr lateral gelegenen Elektroden. Die Fernfelder des linkslateralen Bereichs scheinen durchweg größer zu sein als die des rechtslateralen Bereichs.

Unter der Bedingung „**Rechnen**“ (siehe **Abb. 5.25**) dominieren in den zentralen Ableitpositionen (E11 bis E13, E16 bis E19, E22 bis E24) extrem vergrößerte Nahfelder, während die Elektroden links frontal (E04, E05, E09, E10) ein ähnliches Verhalten zeigen, wie unter den anderen beiden Bedingungen. So kleine und eng begrenzte Nahfelder und ein großes Fernfeld, welches sich von E05 zu zentralen und parietalen Elektrodenpositionen ausbreitet. Zu dieser Gruppe von Elektroden müssen auch noch die Elektroden E03 und E08 gezählt werden.

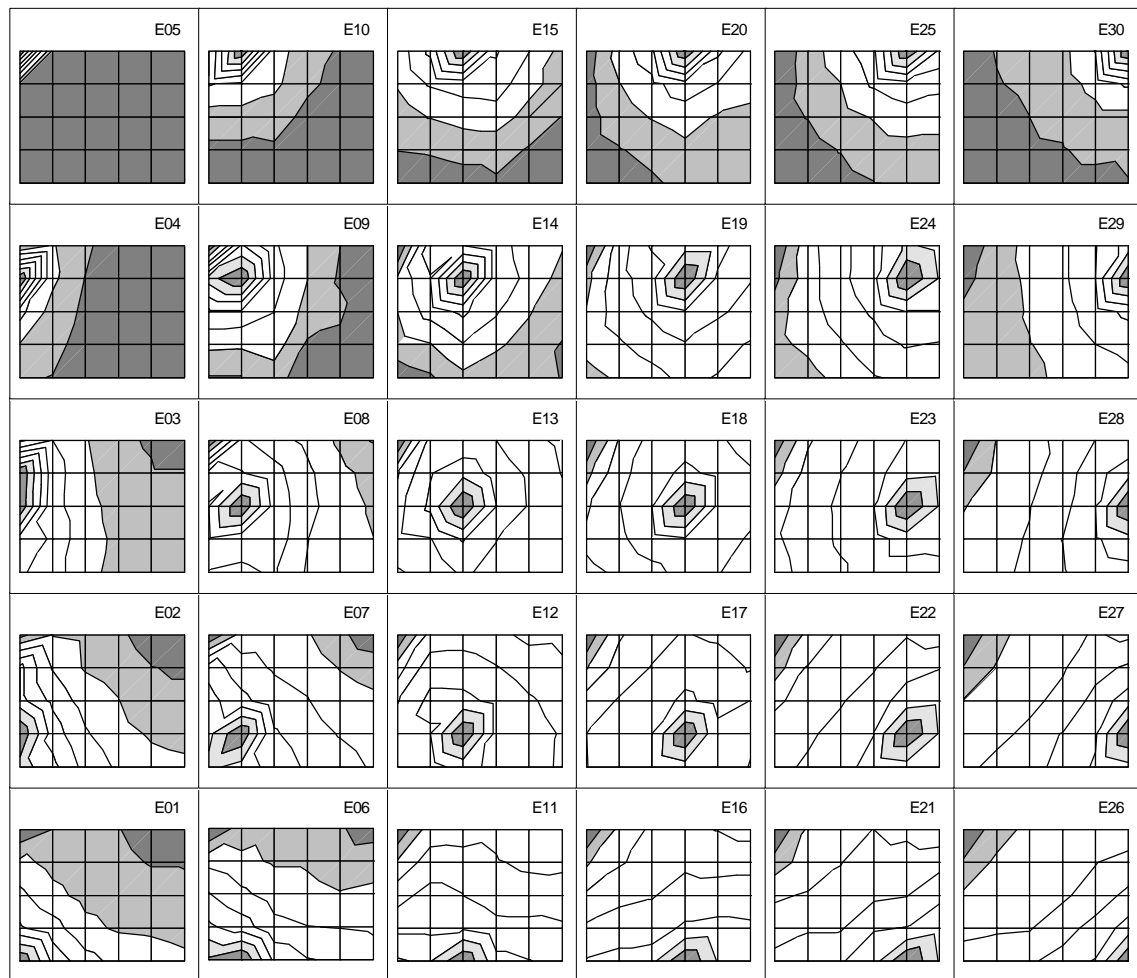


Abbildung 5.24

SP-Module in der reduzierten peak-to-peak Darstellung. Bedingung „Augen auf“. Hellgraue Flächen kennzeichnen Nahfelder, dunkelgraue Flächen kennzeichnen Fernfelder, weiße Flächen kennzeichnen den Übergangsbereich. Diese Form der Abbildung entspricht in erster Näherung der auf den positiven Gipfel bezogenen zeitlichen Modulentwicklung (vgl. mit Abb. 5.17 und 5.18).

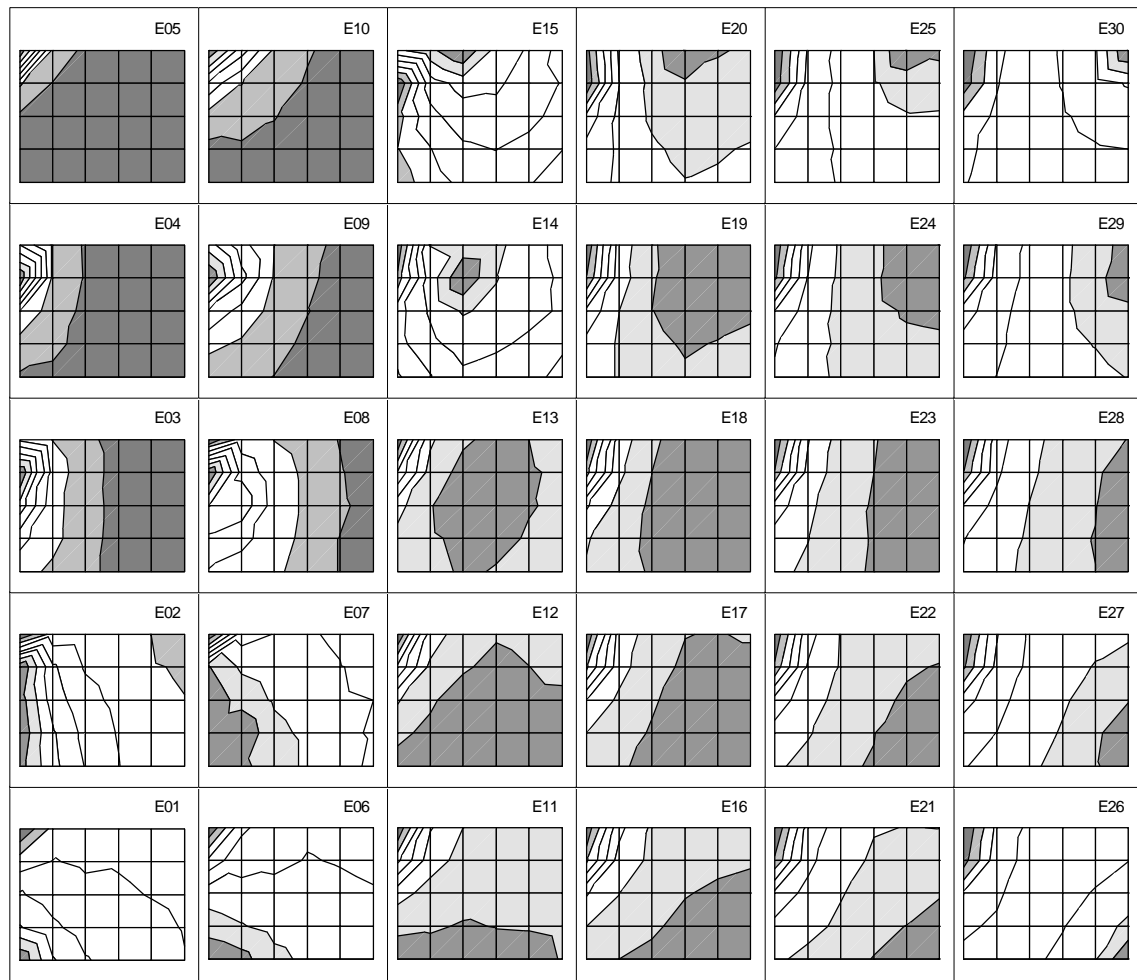


Abbildung 5.25

SP-Module in der reduzierten peak-to-peak Darstellung. Bedingung „Rechnen“. Hellgraue Flächen kennzeichnen Nahfelder, dunkelgraue Flächen Fernfelder, dazwischen weiß der Übergangsbereich.



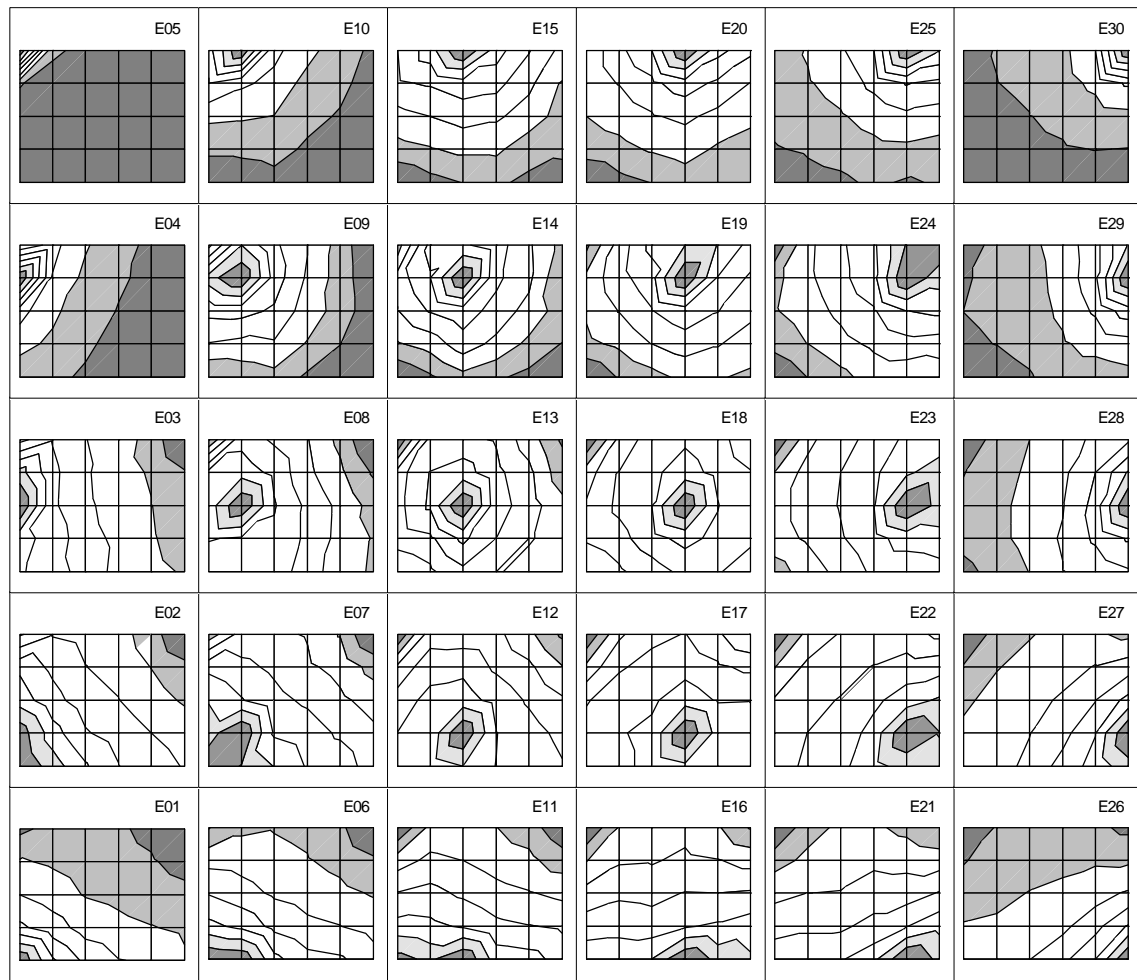


Abbildung 5.26

SP-Module in der reduzierten peak-to-peak Darstellung. Bedingung „Hören“. Hellgraue Flächen kennzeichnen Nahfelder, dunkelgraue Flächen Fernfelder, dazwischen weiß der Übergangsbereich.

### 5.2.6 $\lambda$ -Flächen

Die überwiegend kleinen Nahfelder unter den Bedingungen „**Augen auf**“ und „**Hören**“ auf der einen Seite und die deutliche Nahfeldvergrößerung in einigen zentralen Ableitpositionen beim „**Rechnen**“ auf der anderen Seite veranlaßten zur Berechnung von  $\lambda$ -Flächen, die jeweils von einer Isopotentiallinie vom 1/e-ten Teil der Nahfeldamplitude umgrenzt sind. Mit den **Abb. 5.27** und **5.28** werden die Ergebnisse dieser Berechnung gezeigt, die farbkodiert die im Ableitfeld erreichten Größen dieser  $\lambda$ -Flächen widerspiegeln. Wählt man für alle Bedingungen die gleiche Skalierung, sind die Maps für „**Augen auf**“ und „**Hören**“ kaum strukturiert, weil die Spitzenwerte beim „**Rechnen**“ dabei im rechtszentralen Bereich eine Steigerung um etwa das Vierzigfache erfahren (vgl. **Abb. 5.27**). Aus diesem Grund wurde ein weiteres Map berechnet, bei dem die Farbkodierung für jede Bedingung angepaßt wurde. Das Ergebnis zeigt **Abb. 5.28**.

Danach zeigen sich unter den drei Bedingungen unterscheidbare Schwerpunkte in der Größe der  $\lambda$ -Flächen. Unter „**Augen auf**“ (vgl. **Abb. 5.28** links) zeichnen sich  $\lambda$ -Vergrößerungen ab, die linkshemisphärisch einen parietalen, rechtshemisphärisch einen parietalen und einen frontalen Schwerpunkt ausbilden. Sie bilden sich jeweils über der Mittellinie einer jeden Hemisphäre ab und werden frontal durch eine Brücke erhöhter  $\lambda$ -Flächen miteinander verbunden. Sehr ähnlich sind die  $\lambda$ -Vergrößerungen unter „**Hören**“, wobei sich ein größeres Maximum über der Mittellinie der rechten Hemisphäre abbildet (vgl. **Abb. 5.28** rechts). Gänzlich verändert stellen sich die Verteilungen der  $\lambda$ -Fläche unter „**Rechnen**“ dar. Hier dominiert ein rechtszentraler Schwerpunkt (vgl. **Abb. 5.28** mitte), der im topographisch vergleichbaren Bereich etwa 30 mal über dem Level bei „**Augen auf**“ liegt (vgl. **Abb. 5.27**). Das Maximum liegt bei ca. 150 cm<sup>2</sup>, das Minimum bei ca. 4 cm<sup>2</sup>.

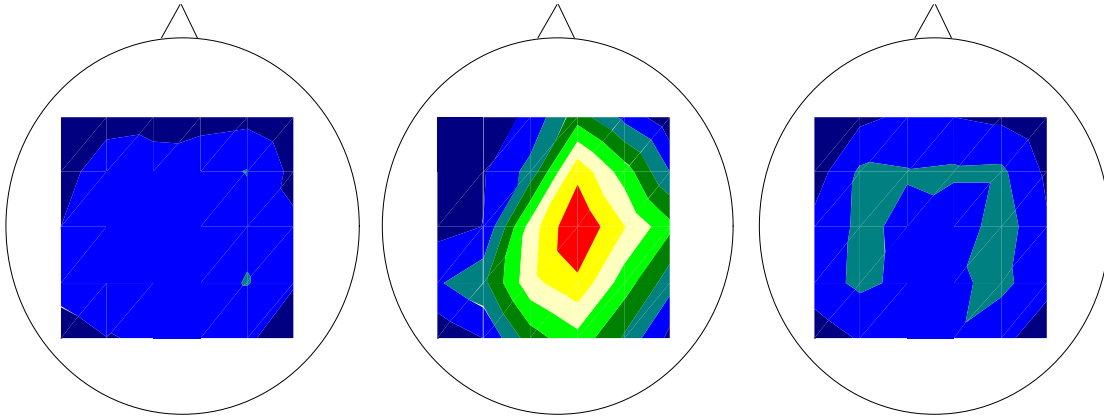


Abbildung 5.27

$\lambda$ -Flächen unter den Bedingungen „Augen auf“ (links), „Rechnen“ (mitte) und „Hören“ (rechts), wobei für alle drei Maps die gleiche Farbskalierung gilt.

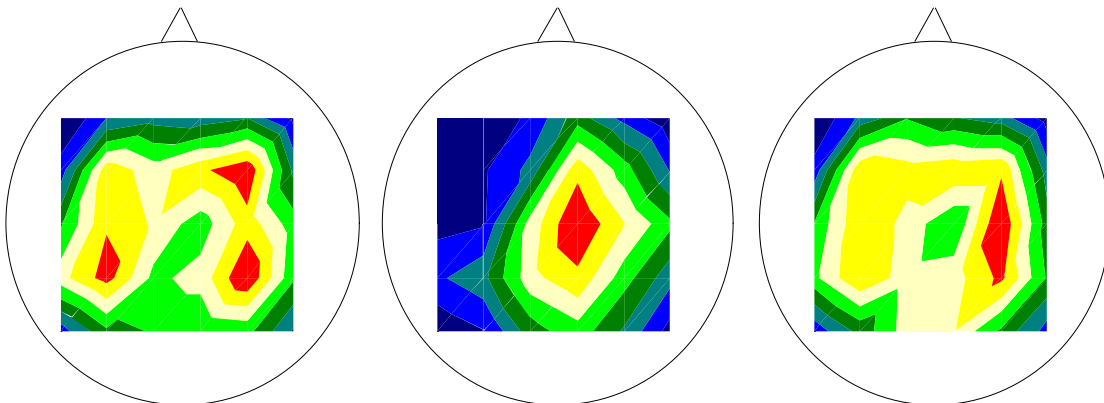


Abbildung 5.28

$\lambda$ -Flächen unter den Bedingungen „Augen auf“ (links), „Rechnen“ (mitte) und „Hören“ (rechts) wobei die Farbskalierung für jeden Map angepaßt wurde.

### 5.2.7 Kohärenz-Analyse im EEG (KKD)

Die dreiminütigen EEG-Abschnitte, die unter unterschiedlichen kognitiven Anforderungen abgeleitet wurden, unterscheiden sich nach Analyse der Zweikanalkopplungen nur in quantitativer Hinsicht, ohne größere Veränderungen in der räumlichen Verteilung. Subsummiert man alle Beziehungen, die auf jeweils eine Elektrode bezogen als Zweikanalkopplungsdichte mit dem gesamten übrigen Ableitfeld bestehen, und kartiert man diese, markiert sich ein zentrales, leicht rechtsverschobenes Feld hoher Kohärenz mit circumferenter Lage zum Vertex (vgl. **Abb. 5.29**). Dagegen erweisen sich Bereiche mit minimaler Kohärenz auf die vier Eckpositionen des Ableitfeldes verteilt, wobei die minimale Kopplungsdichte dem linksfrontalen Eckpunkt zuzuordnen ist. Ganz eindeutig werden die höchsten Kopplungsdichten unter der Bedingung „**Rechnen**“ erreicht, zugleich findet dabei eine Verlagerung der Bereiche höchster Kopplungsdichte nach frontal statt. Die geringste Kopplungsdichte wird unter „**Hören**“ erreicht. Dabei verlagert sich das Feld höchster Dichte nach okzipital.

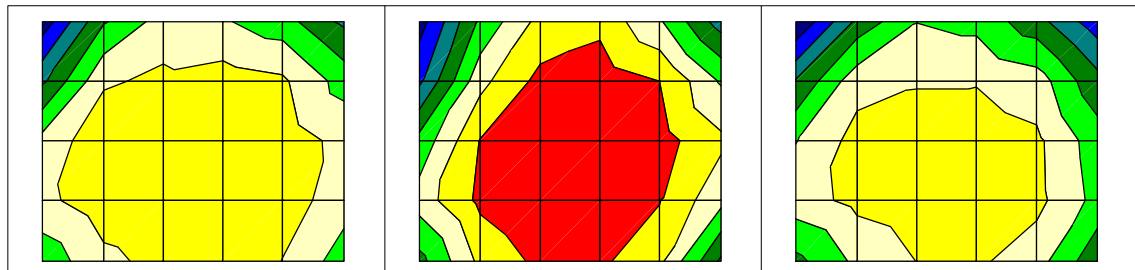


Abbildung 5.29

Integrale Darstellung der Zweikanalkopplungsdichte (KKD) bei  $dt = 0$  ms, links unter der Bedingung „Augen auf“, rechts unter der Bedingung „Hören“, in der Mitte unter der Bedingung „Rechnen“. Maximale Kopplungsdichten wurden rot, minimale blau markiert (acht Stufen im Bereich von 4,5 bis 14,9). Die Kartierung folgt den topologischen Positionen der Ableitelektroden auf dem Skalp (vgl. Abb. 5.14).

Bei Abbildung der Zweikanalkopplung jeweils mit Gültigkeit für die verwendete Trigger Elektrode unter „**Augen auf**“, „**Rechnen**“ und „**Hören**“ (vgl. hierzu **Abb. 5.30, 5.31 und 5.32**) wird deutlich, daß sich die Kopplungen höchster Dichte immer nur zwischen den unmittelbar benachbarten Nahfeldmodulen ausbilden. In dieser Form der Darstellung verdeutlicht sich die asymmetrische Lage der Kohärenz. Ganz augenfällig wird dies, wenn man jeweils die Ableitungen links außen (E01 - E05) mit den Ableitungen rechts außen (E25 - E30) vergleicht. Danach ist die Asymmetrie der Kohärenzverteilung unter „**Rechnen**“ maximal, wenn man die Kartierungen der E04 mit E29 und der E05 mit E30 vergleicht. Stets fällt die Kohärenzdichte zugunsten der rechten Hemisphäre aus.

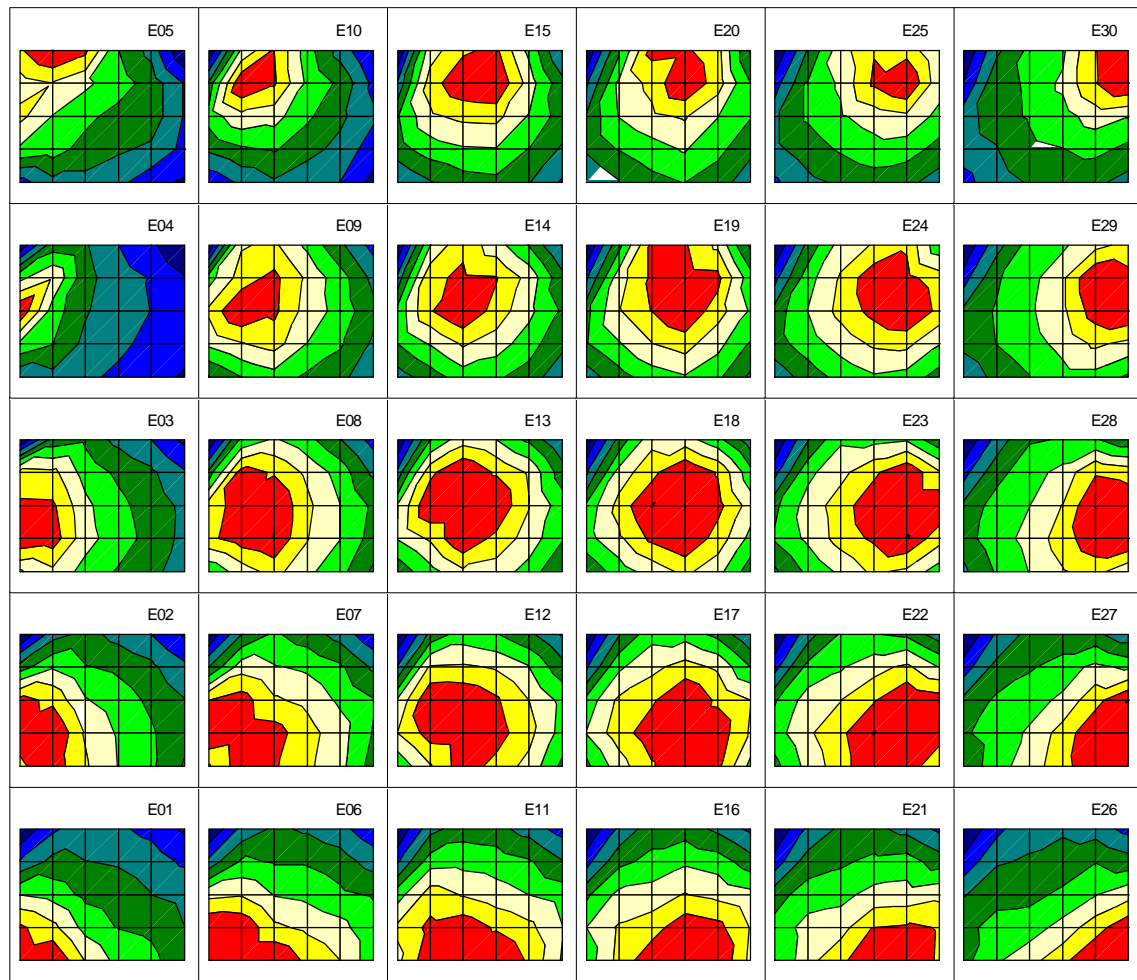


Abbildung 5.30

Zweikanalkopplung bei  $\Delta t = 0$  ms unter der Bedingung „Augen auf“. Rot entspricht der maximalen, blau der minimalen Dichte. Die Farbskalierung verwendet in jedem Map die gleiche Stufung (acht Stufen; Wertebereich 0,13 bis 0,64). Anordnung nach Ableitschem (vgl. Abb. 5.14).

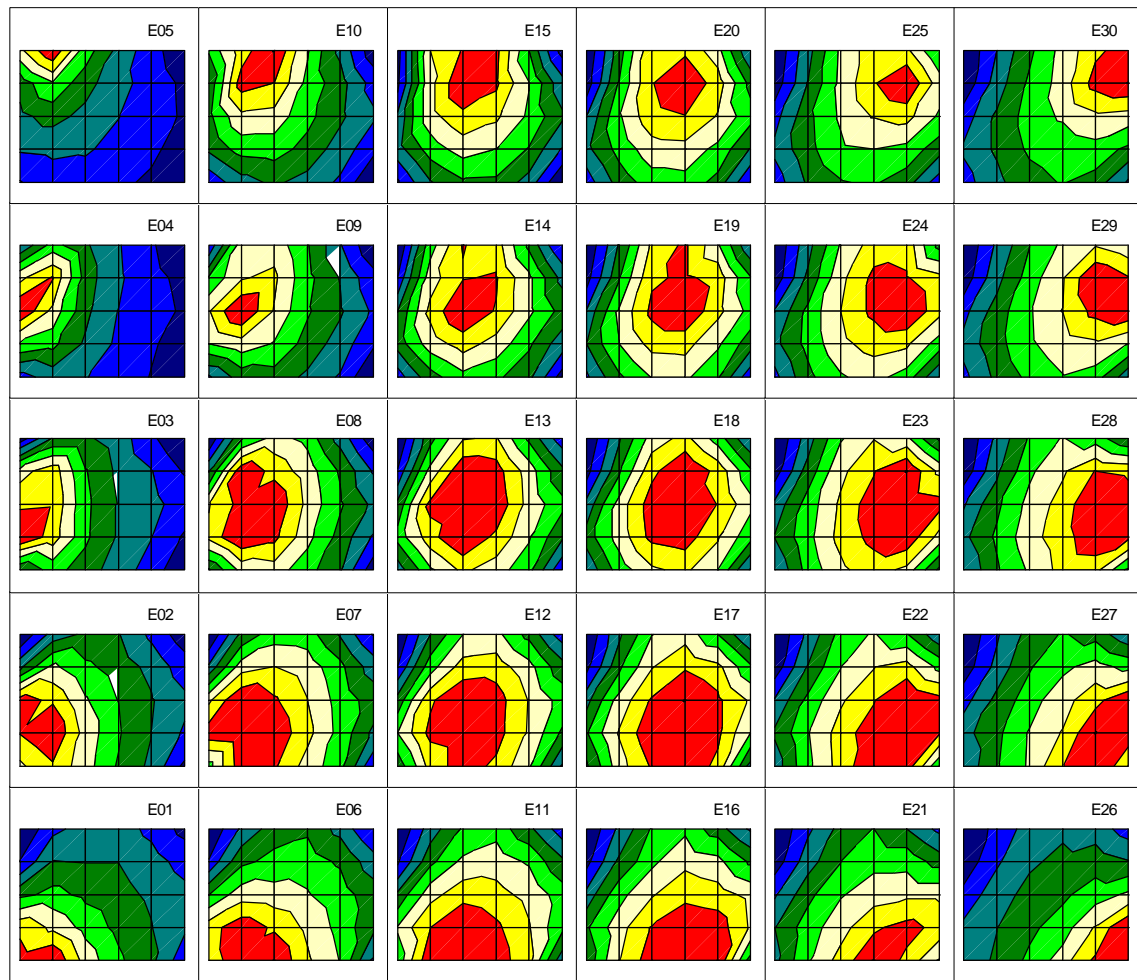


Abbildung 5.31

Zweikanalkopplung bei  $\Delta t = 0$  ms unter der Bedingung „Rechnen“. Rot entspricht der maximalen, blau der minimalen Dichte. Die Farbskalierung verwendet in jedem Map die gleiche Stufung (acht Stufen; Wertebereich 0,10 bis 0,74). Anordnung nach Ableitschema (vgl. Abb. 5.14).

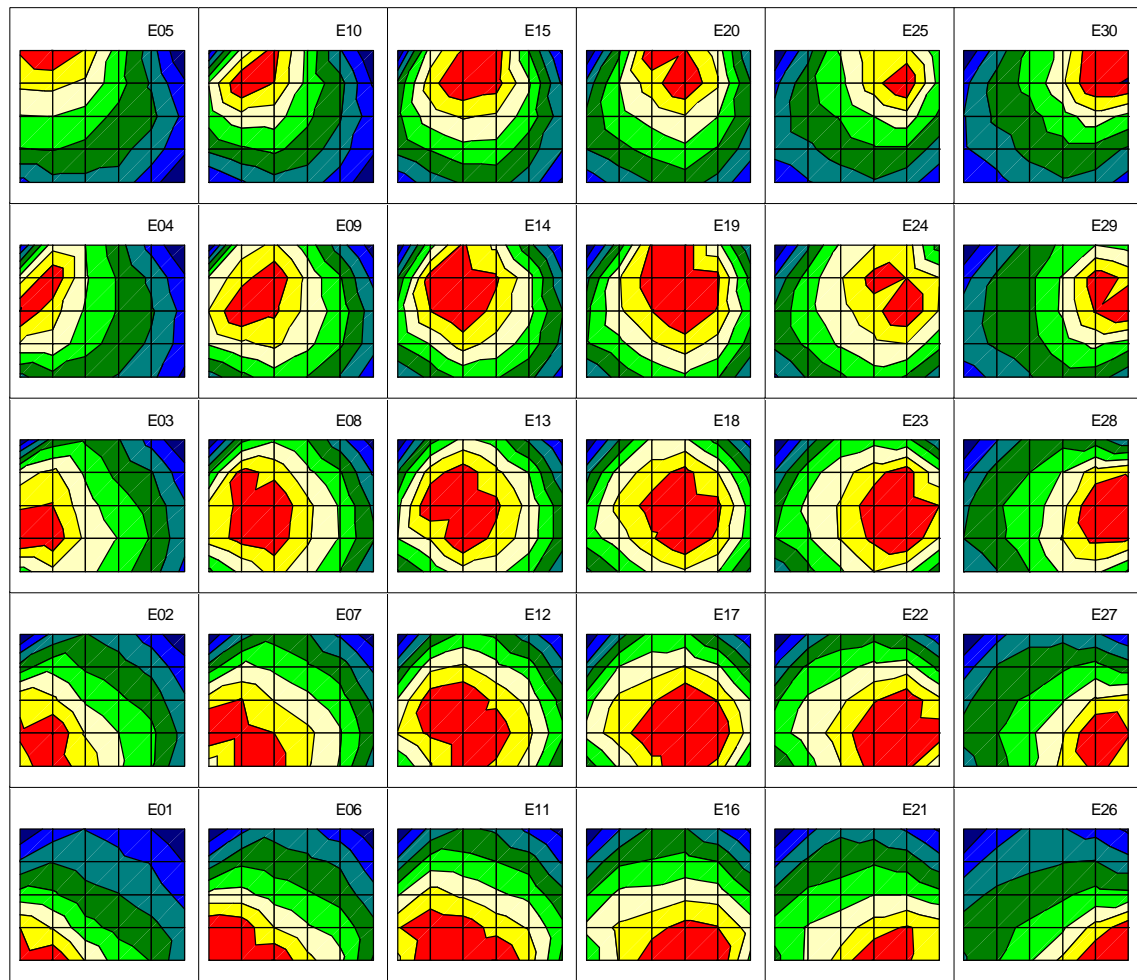


Abbildung 5.32

Zweikanalkopplung bei  $\Delta t = 0$  ms unter der Bedingung „Hören“. Rot entspricht der maximalen, blau der minimalen Dichte. Die Farbskalierung verwendet in jedem Map die gleiche Stufung (acht Stufen; Wertebereich 0,11 bis 0,66). Anordnung nach Ableitschema (v gl. Abb. 5.14).

### 5.2.8 Korrelationen zwischen verzögerten Zweikanalkopplungen und Modul

Die folgenden drei Abbildungen (**Abb. 5.33** für „**Augen auf**“, **5.34** für „**Rechnen**“ und **5.35** für „**Hören**“) zeigen zeitlich verzögerte Zweikanalkopplungen, wie sie exemplarisch für die Elektrode E18 unter den Bedingungen „**Augen auf**“, „**Rechnen**“ und „**Hören**“ erhalten wurden. Die zeitlichen Verteilungen der Kopplungen wurden von der 0. bis zur 9. Millisekunde für jede Millisekunde Zeitverzögerung in gesonderten Maps dargestellt, um die Dynamik der auf E18 bezogenen Kopplungsbeziehungen im Ableitfeld zu verdeutlichen.

Unter allen drei Bedingungen ist die höchste Zweikanalkopplungsintensität zum Zeitpunkt  $dt = 0$  ms im Nahfeld von E18 mit den unmittelbar benachbarten Elektrodenpositionen zu erkennen. Auffallend für diese Kopplungsverhältnisse ist, daß sie sich bei so unterschiedlich mentalen Voraussetzungen, wie dem Hören oder dem Rechnen, in der Topographie der Kopplungsverteilungen nur sehr wenig voneinander unterscheiden (vgl. **Abb. 5.33, 5.34** und **5.35**). Von der 2. bis zur 6. Millisekunde Verzögerung bildet sich eine Verteilung von Kopplungen ab, die einer Invertierung momentaner Verkopplungen entspricht. Im weiteren Verlauf kommt es zur teilweisen Restauration der momentanen Kopplungsverteilung, die zur 7. Millisekunde Verzögerung die größte Ähnlichkeit erreicht. Danach differenzieren sich die, den mentalen Voraussetzungen zugrundeliegenden Prozesse erneut mit topographischer Vielfalt. Es zeigt sich, daß die Schwerpunkte maximaler Kopplungen für „**Rechnen**“ mehr linkszentrale, für „**Hören**“ und „**Augen auf**“ mehr rechtszentral angeordnet sind.

Die Zweikanalkopplungen durchlaufen, bezogen auf die topographische Verteilung ihrer Intensität, eine temporäre Invertierung, die typisch ist für Zeitverzögerungen zwischen 2 und 6 ms, um nach 7 ms noch einmal eine kurze, aber große Übereinstimmung mit den Ausgangsbedingungen zu erreichen. Eine deshalb berechnete Autokorrelationsfunktion (rot markierte Kurve im Diagramm unten rechts in jeder der drei Abbildungen) spiegelt diesen Sachverhalt wider:

Sie beginnt bei 0 ms mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 1$ , der zwischen der 2. und 6. ms Verzögerung Werte von nahe -1 annimmt, um bei 7 ms Verzögerung noch einmal Werte von nahe 1 zu erreichen.

Die Intensität der Zweikanalkopplungen erfährt während dieser Verzögerungen eine systematische Reduktion. Setzt man sie zum Zeitpunkt  $t = 0$  auf 1, erreichen die im Zeitbereich zwischen 2. und 6. Millisekunde Werte, die einem 1/10 bis einem 1/20 des Ausgangswertes entsprechen. In der 7. Millisekunde erreichen sie noch einmal ein relatives Maximum, das einem 1/4 bis einem 1/5 der Ausgangsintensität entspricht (vgl. grüne Kurve in den Diagrammen unten rechts). Aufgrund dieser systematischen Zeitfunktion der Zweikanalkopplungsintensitäten wurde in den Maps, um die topographische Strukturierung zu verdeutlichen, die Skalierung in jeder Verzögerungsstufe auf die jeweilige Amplitude zwischen Maximum und Minimum angepaßt. In der topographischen Verteilung



verzögerter Zweikanalkopplungen sind drei Zeitbereiche offenbar eng auf die Modulstruktur bezogen: momentane und mit 7 ms verzögerte Kopplungen mit dem Nahfeld, 2 bis 6 ms verzögerte Kopplungen mit dem Fernfeld. Dies drückt auch eine Kreuzkorrelationsfunktion aus, die zwischen dem Modul in reduzierter Abbildung (jeweils unten links in den drei Abbildungen dargestellt) und der jeweiligen Verteilung verzögerter Zweikanalkopplungen berechnet wurde und als Zeitfunktion blau markiert in das Diagramm unten rechts in den Abbildungen übernommen wurde. Diese Funktion zeigt eine bemerkenswerte Ähnlichkeit zur Autokorrelationsfunktion der Zweikanalkopplungen, obgleich zwischen den Nahfeldern unter „**Rechnen**“, „**Hören**“ und „**Augen auf**“ und den zugehörigen momentanen Kopplungsverteilungen größere Unterschiede bestehen.

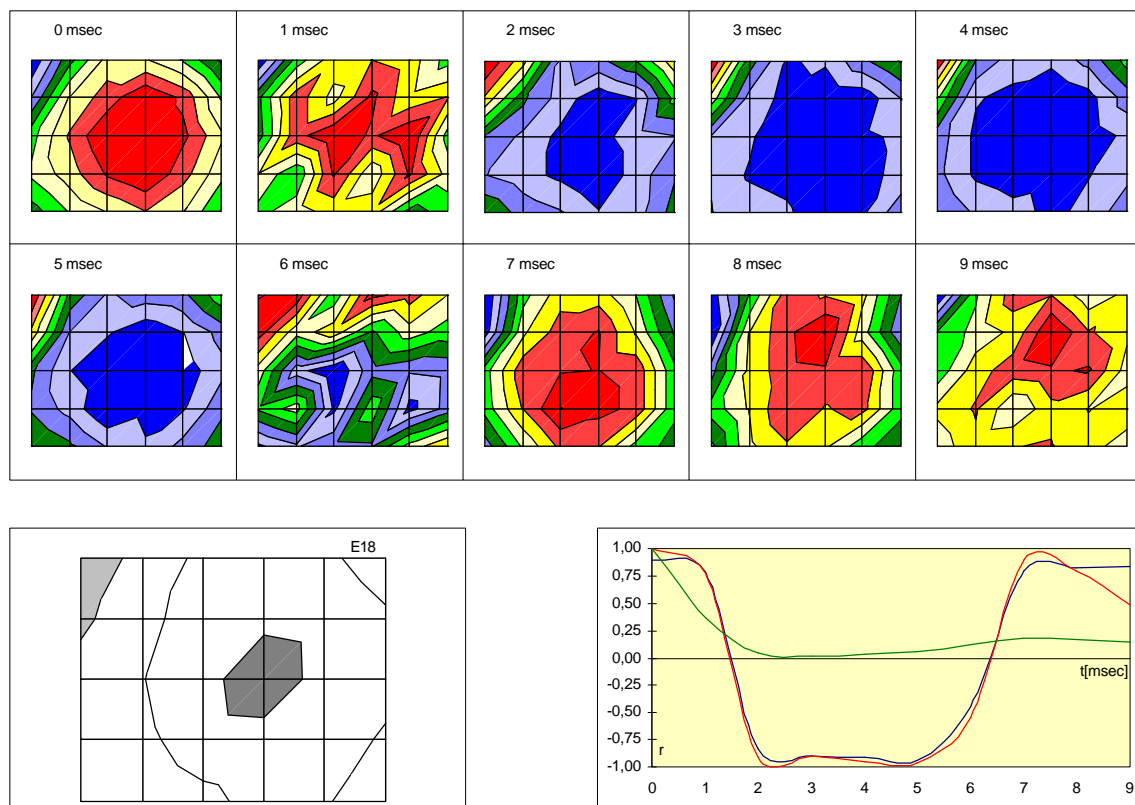


Abbildung 5.33

Zweikanalkopplungen für die Triggerelektrode E18 mit verschiedenen Verzögerungen unter der Bedingung „Augen auf“. Die Farbskalierung kennzeichnet die maximale Zweikanalkopplungsdichte rot und die minimale Zweikanalkopplungsdichte blau, wobei die Skalierung für jede der angegebenen Zeitverzögerungen angepaßt wurde. Unten links ist das Modul in reduzierter Abbildung dargestellt, dunkelgrau markiert das Nahfeld, hellgrau markiert das Fernfeld. Unten rechts im Diagramm sind die Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Modul und verzögerten Zweikanalkopplungen blau, die Autokorrelationsfunktion der Zweikanalkopplungen rot und die zum Zeitpunkt  $t = 0$  auf 1 gesetzten Zweikanalkopplungsintensitäten grün markiert.

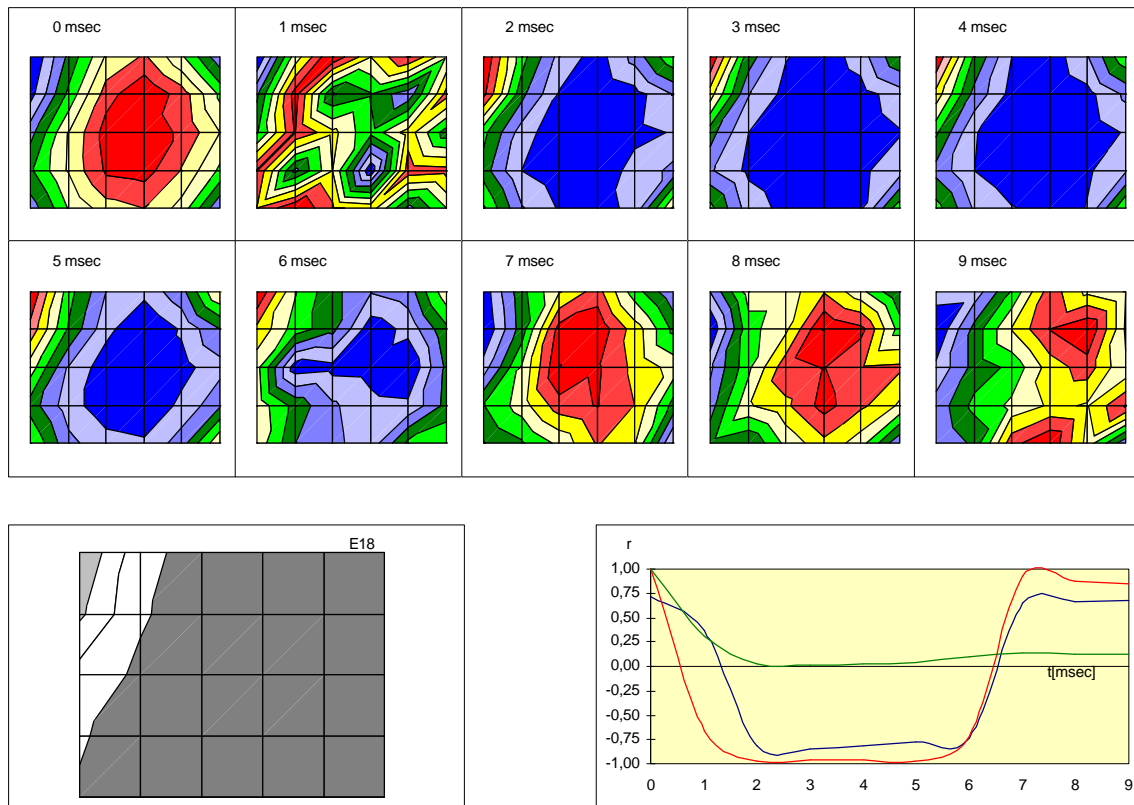


Abbildung 5.34

Zweikanalkopplungen für die Triggerelektrode E18 mit verschiedenen Verzögerungen unter der Bedingung „Rechnen“. Die Farbskalierung kennzeichnet die maximale Zweikanalkopplungsdichte rot und die minimale Zweikanalkopplungsdichte blau, wobei die Skalierung für jede der angegebenen Zeitverzögerungen angepaßt wurde. Unten links ist das Modul in reduzierter Abbildung dargestellt, dunkelgrau markiert das Nahfeld, hellgrau markiert das Fernfeld. Unten rechts im Diagramm sind die Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Modul und verzögerten Zweikanalkopplungen blau, die Autokorrelationsfunktion der Zweikanalkopplungen rot und die relativen Zweikanalkopplungsintensitäten grün markiert.

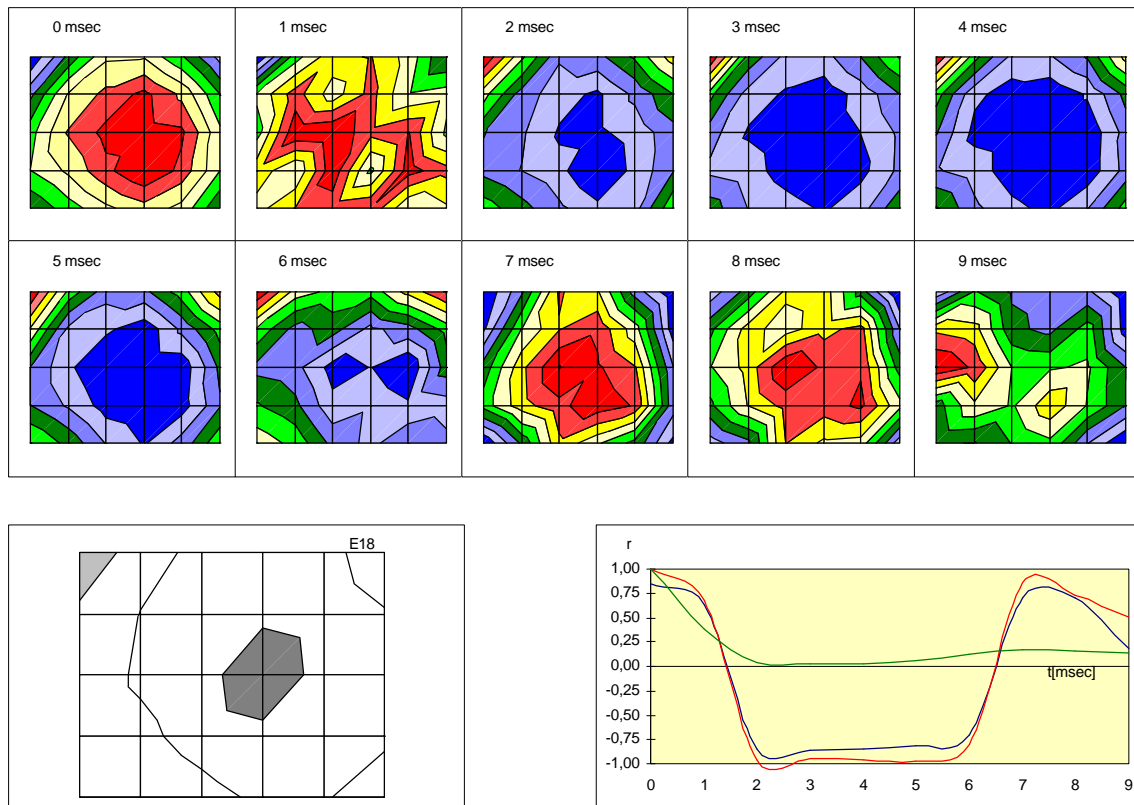


Abbildung 5.35

Zweikanalkopplungen für die Triggerelektrode E18 mit verschiedenen Verzögerungen unter der Bedingung „Hören“. Die Farbskalierung kennzeichnet die maximale Zweikanalkopplungsdichte rot und die minimale Zweikanalkopplungsdichte blau, wobei die Skalierung für jede der angegebenen Zeitverzögerungen angepaßt wurde. Unten links ist das Modul in reduzierter Abbildung dargestellt, dunkelgrau markiert das Nahfeld, hellgrau markiert das Fernfeld. Unten rechts im Diagramm sind die Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Modul und verzögerten Zweikanalkopplungen blau, die Autokorrelationsfunktion der Zweikanalkopplungen rot und die relativen Zweikanalkopplungsintensitäten grün markiert.

Zur vereinfachenden Darstellung dieser Beziehungen zwischen verzögerten Zweikanalkopplungen und jeweiligen Modul der Triggerelektrode wurden für alle Elektroden Autokorrelationsfunktionen und Modul-Zweikanalkopplung-Kreuzkorrelationsfunktionen berechnet und synoptisch mit dem relativen Verhalten der Zweikanalkopplungsintensität über der Verzögerungszeit abgebildet (vgl. **Abb. 5.36** für „**Augen auf**“, **Abb. 5.37** für „**Rechnen**“ und **Abb. 5.38** für „**Hören**“). Sowohl unter der Bedingung „**Augen auf**“ als auch unter der Bedingung „**Hören**“ fällt eine große Ähnlichkeit im Verhalten der Kreuzkorrelationskoeffizienten bis zur 6. bzw. 7. ms auf. Danach kommt es zu Abweichungen der Kreuzkorrelationskoeffizienten. Ihre Variationsbreite ist unter „**Hören**“ größer - und es treten auch negative Korrelationskoeffizienten auf. Außerdem werden bei Verzögerungen von > 7 - 8 ms in fast allen Kanälen Werte < 0,5 erreicht. Unter „**Rechnen**“ unterscheidet sich das Verhalten deutlicher, auch in den ersten beiden Millisekunden. Die Variationsbreiten der Auto- wie Kreuzkorrelationsfunktionen sind größer und nach Rückkehr der maximalen Kopplungen in das Nahfeld bei 7 ms Verzögerung ist kein einheitlicher Trend festzustellen. Die Streuung der Werte ist wesentlich größer im Vergleich zu „**Augen auf**“ und „**Hören**“, wobei die Tendenz zu mehr negativen Korrelationskoeffizienten besteht.

Die in den unteren Teilen der Abbildungen **5.36** - **5.38** abgebildeten relativen Kopplungsintensitäten lassen keinen markanten Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen erkennen. Dieses Verhalten entspricht somit dem Verhalten der verzögerten Zweikanalkopplungen, wie es für die exemplarische ECoG-Ableitung beschrieben wurde.

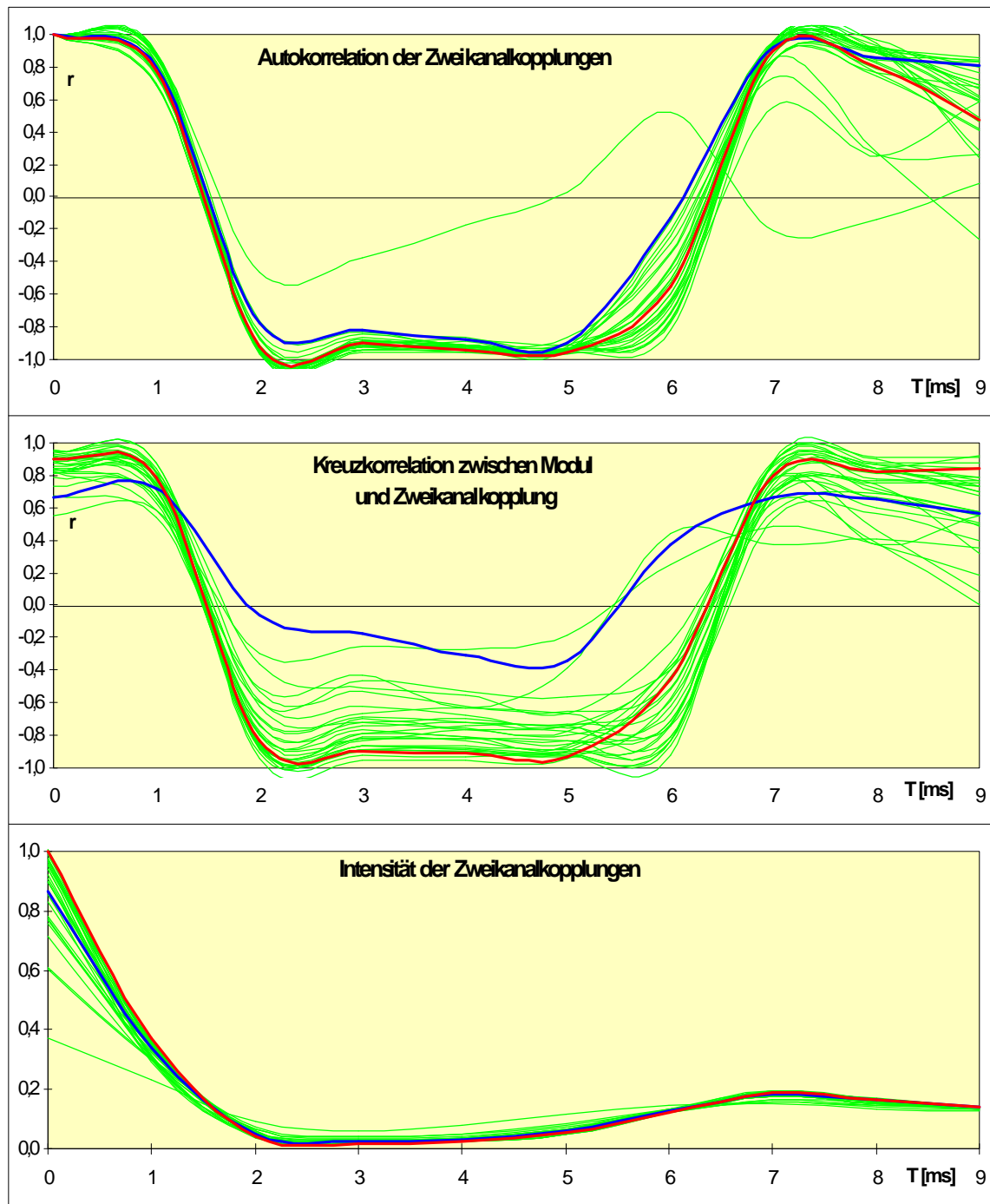


Abbildung 5.36

Synoptische Darstellung von Autokorrelationsfunktion (oben), Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Modul und Zweikanalkopplung (mitte) und relativer Kopplungsintensität (unten) unter der Bedingung „Augen auf“. Die Elektroden E15 (blau) und E18 (rot) wurden besonders markiert.

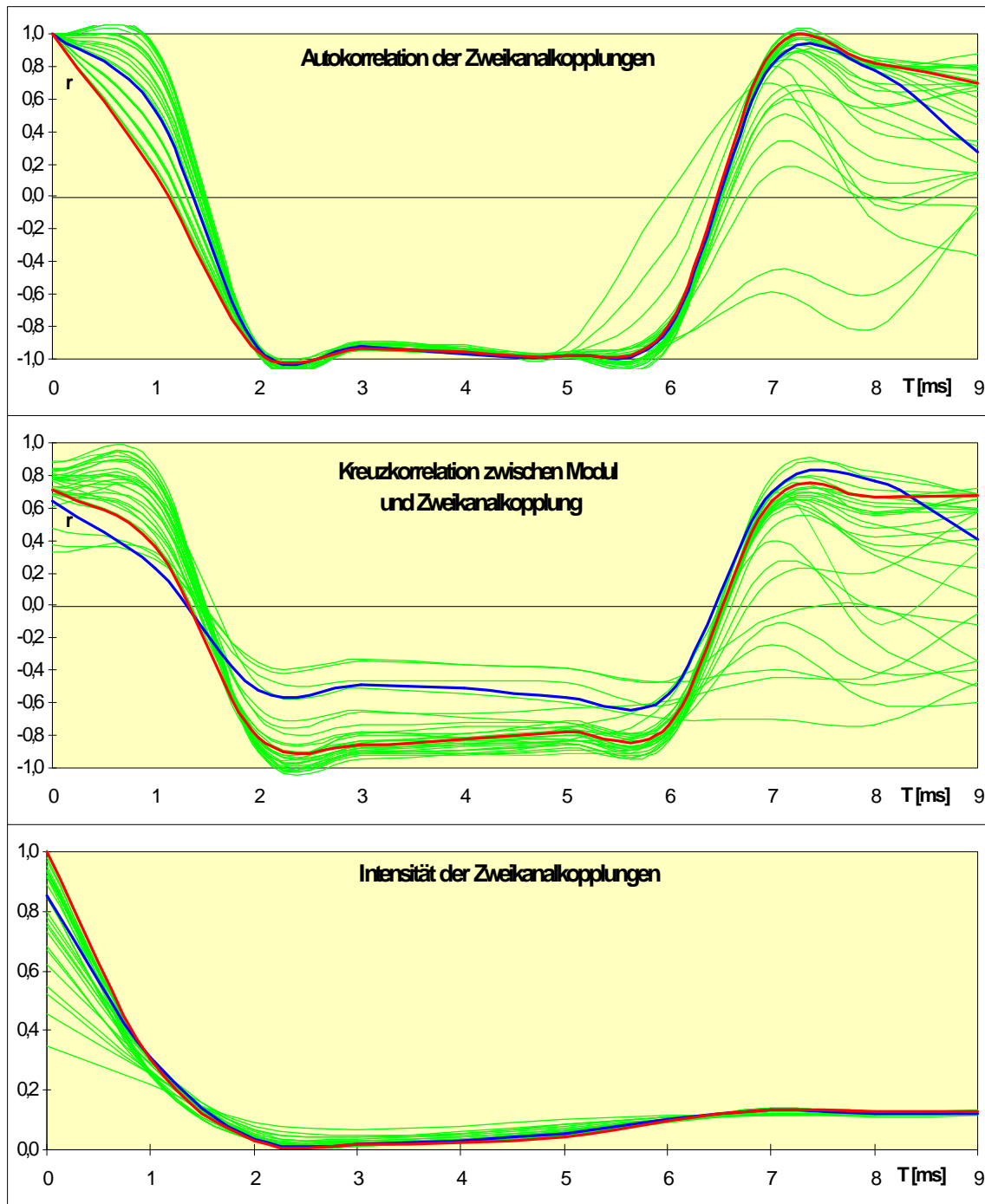


Abbildung 5.37

Synoptische Darstellung von Autokorrelationsfunktion (oben), Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Modul und Zweikanalkopplung (mitte) und relativer Kopplungsintensität (unten) unter der Bedingung „Rechnen“. Die Elektroden E15 (blau) und E18 (rot) wurden besonders markiert.

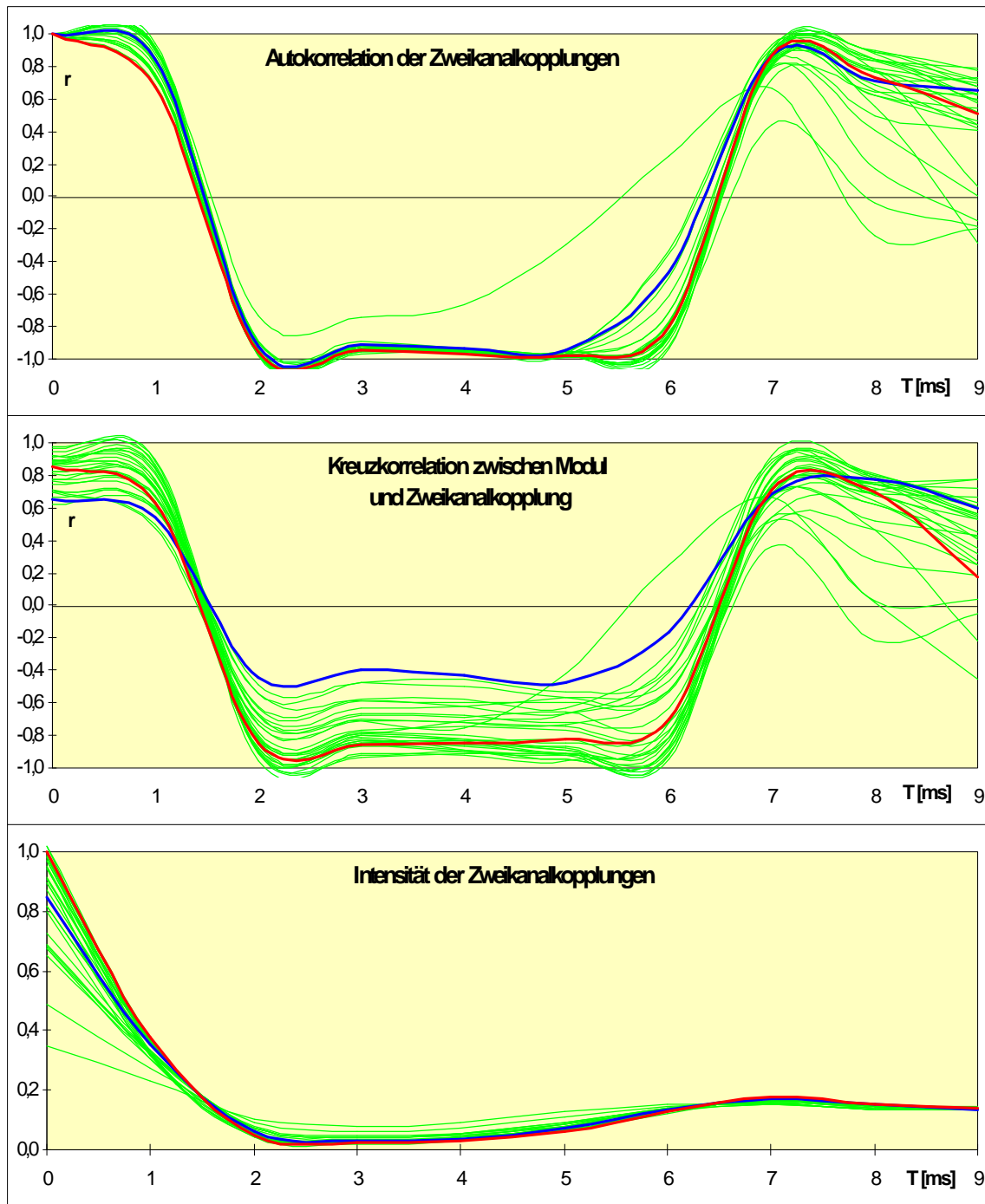


Abbildung 5.38

Synoptische Darstellung von Autokorrelationsfunktion (oben), Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Modul und Zweikanalkopplung (mitte) und der relativen Kopplungsintensität (unten) unter der Bedingung „Hören“. Die Elektroden E15 (blau) und E18 (rot) wurden besonders markiert.

### 5.3 EEG und ECoG im direkten Vergleich

Die simultanen Ableitungen von EEG und ECoG erfolgten bei einer Patientin mit fokaler Epilepsie rechtszentralen Ursprungs. Zum Zeitpunkt der Ableitung war die Patientin 28 Jahre alt. Die Lokalisation der 6 EEG-Elektroden und des kortikalen Grids sind **Abb. 5.39** zu entnehmen. Von den 64 Gridelektroden wurden jedoch nur 26 Elektroden verwendet (in der Abbildung durch Rahmung gekennzeichnet). Insgesamt wurden 480 s kontinuierlich aufgezeichnetes Signal analysiert. Die EEG-Elektroden sind im Bereich der Trepanationsgrenzen nicht exakt nach dem 10-20-System gesetzt worden. So lag die Elektrode T6 z.B. in unmittelbarer Nähe eines operationsbedingten Bohrlochs. Da nach dem Setzen dieser Oberflächenelektrode keine Röntgenaufnahme gemacht wurde, ist eine genaue Rekonstruktion der Lage dieser EEG-Elektrode zum Grid nicht möglich.

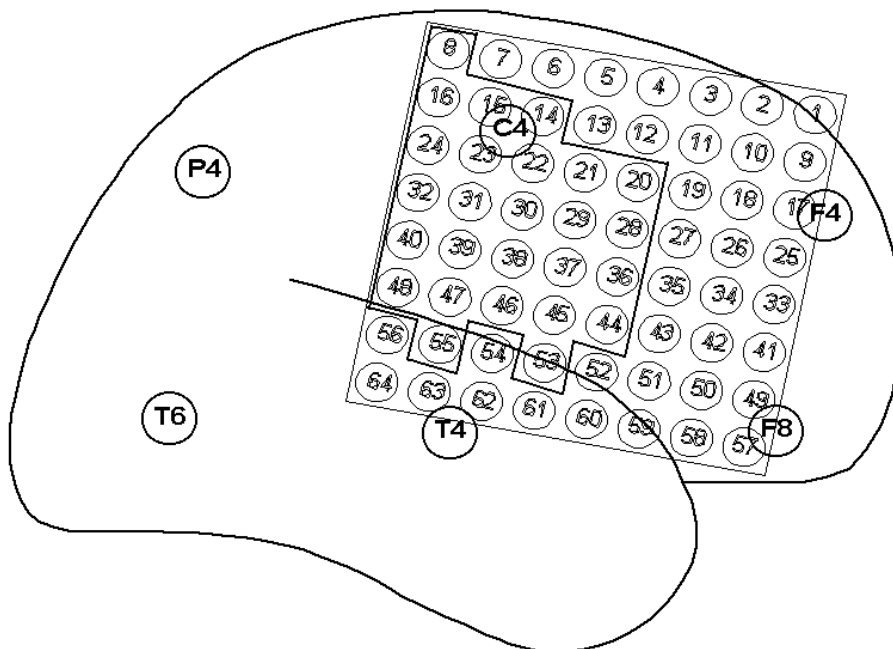


Abbildung 5.39

Lage der EEG-Elektroden (einzelne Kreise) und des ECoG-Elektroden-Grids bei Pat. V06. Die mit einer schwarzen Linie umschlossenen Grid-Elektroden und die EEG-Elektroden wurden in die Auswertung einbezogen.



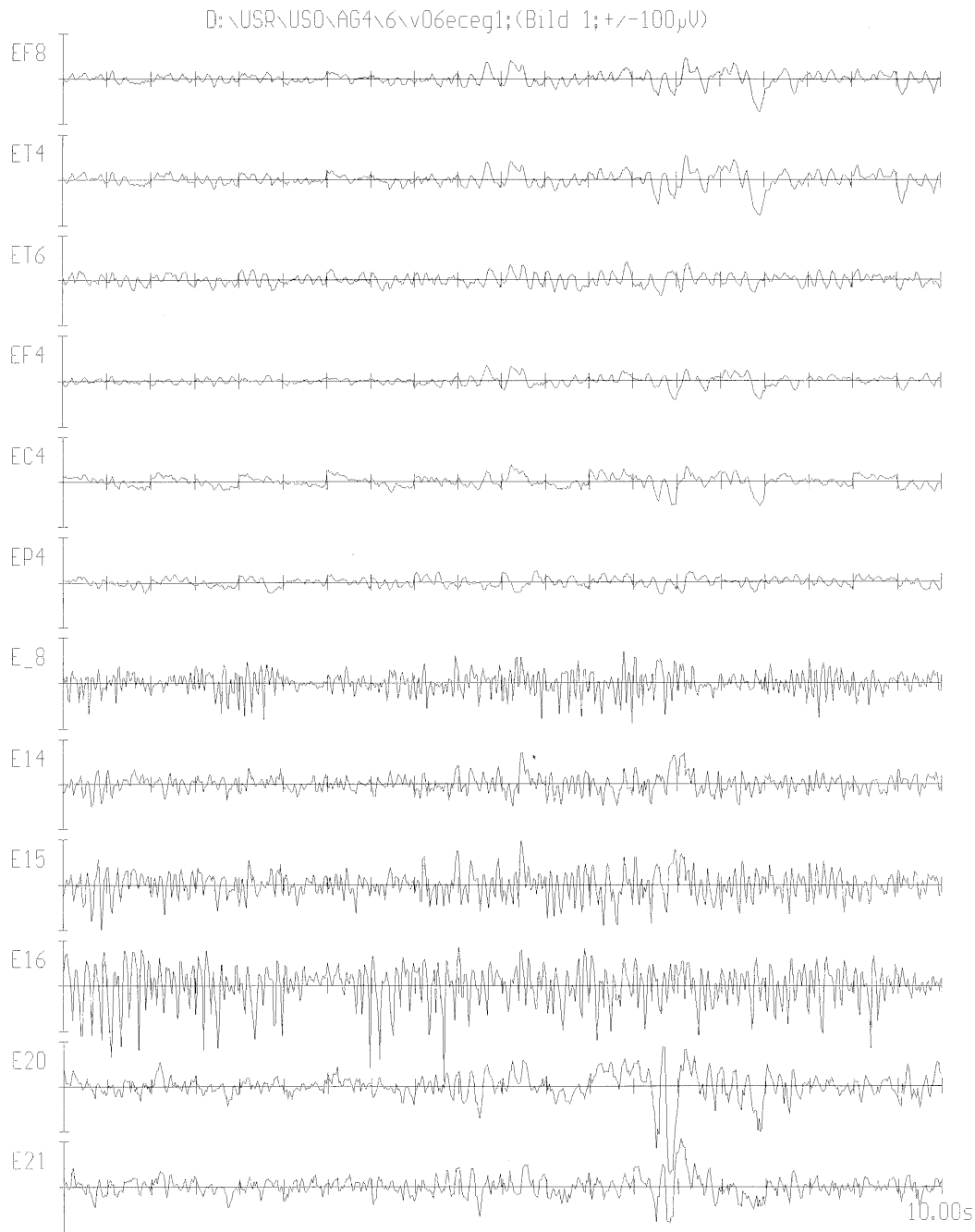


Abbildung 5.40

Darstellung simultan aufgezeichneter Potentiale von 6 EEG- und 6 ECoG-Elektroden für 10 Sekunden (Reihe 1 bis 6 EEG, Reihe 7 bis 12 ECoG).

Mit diesen Daten wurden eine SP-Analyse und eine Frequenzanalyse durchgeführt. **Abb. 5.40** zeigt 10 s dieser Aufzeichnung, wobei die oberen sechs Reihen EEG-Aufzeichnungen und die unteren sechs Reihen simultan dazu abgeleitete ECoG-Aufzeichnungen sind. Dieses Bild bestätigt bekannte Unterschiede zwischen EEG- und ECoG-Ableitungen, wenn das Frequenzband für beide Modi der Aufzeichnung auf die klassische Bandbreite von 0,3 - 70 Hz begrenzt wird.

### 5.3.1 Spektraler Vergleich zwischen EEG- und ECoG-Ableitungen

In den **Abb. 5.41 und 5.42** sind die Spektren für je eine EEG- (C4; schwarz) und eine ECoG-Elektrode (E14; rot) dargestellt. Diese beiden Elektroden liegen auf dem Kortex (E14) und dem Skalp (C4) in unmittelbarer Nachbarschaft (siehe **Abb. 5.39**; siehe Bemerkungen zur Lokalisation **4.3**). **Abb. 5.41** zeigt die spektrale Zusammensetzung des ungefilterten Signals und **Abb. 5.41** die spektrale Zusammensetzung nach Bandpaßfilterung zwischen 10-400 Hz, wie sie beispielsweise bei der SP-Analyse angewendet wird. Die Amplitude wurde dabei logarithmisch dargestellt, um die Unterschiede im relevanten Spektralbereich besser zu verdeutlichen. Danach unterscheiden sich EEG und ECoG hauptsächlich im Frequenzbereich von 10 bis 50 Hz. In den angrenzenden Frequenzbereichen sind keine größeren Unterschiede zwischen EEG und ECoG zu erkennen. Das trifft sowohl für das gefilterte wie für das ungefilterte Signal zu.

Ein ähnliches Verhalten zeigen gemittelte Spektren, die aus allen Einzelspektren der simultanen EEG- und ECoG-Ableitungen dieser Patientin gebildet wurden, sowohl des ungefilterten (vgl. **Abb. 5.43**) wie des mit 10-400 Hz bandpaßgefilterten Signals (vgl. **Abb. 5.44**). Zusätzlich wurden für die gemittelten ECoG- und EEG-Spektren die Standardabweichungen berechnet und dem jeweiligen Mittelwert zugeordnet dargestellt.

Überraschenderweise streuen der Spektren der ECoG-Ableitungen zwischen 10 und 50 Hz deutlich stärker als die EEG-Spektren. Aber außerhalb dieser Grenzen stellen sich auch in dieser Hinsicht keine deutlichen Unterschiede zwischen den EEG- und ECoG-Signalen ein. Dieser für ECoG und EEG offenbar unterschiedliche spektrale Bereich dokumentiert sich auch in **Tab. 5.2**. Hier wurden für das ungefilterte Signal die Summenamplituden (GL), die auf die einzelnen klassischen Frequenzbänder.

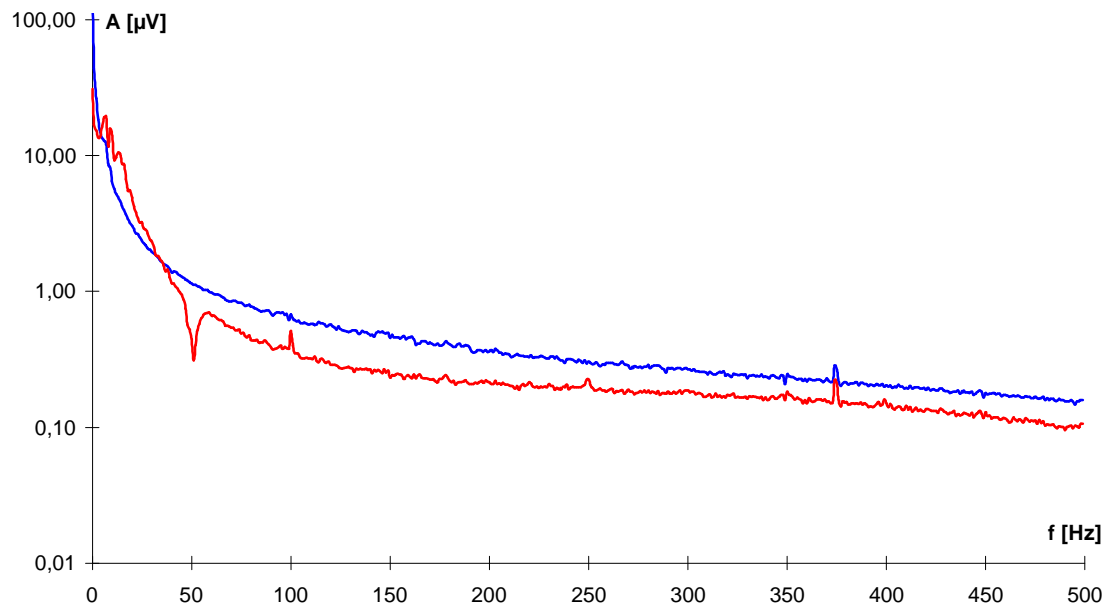


Abbildung 5.41

Spektren des ungefilterten Signals für die EEG-Elektrode C4 (blau) und die ECoG-Elektrode E14 (rot).

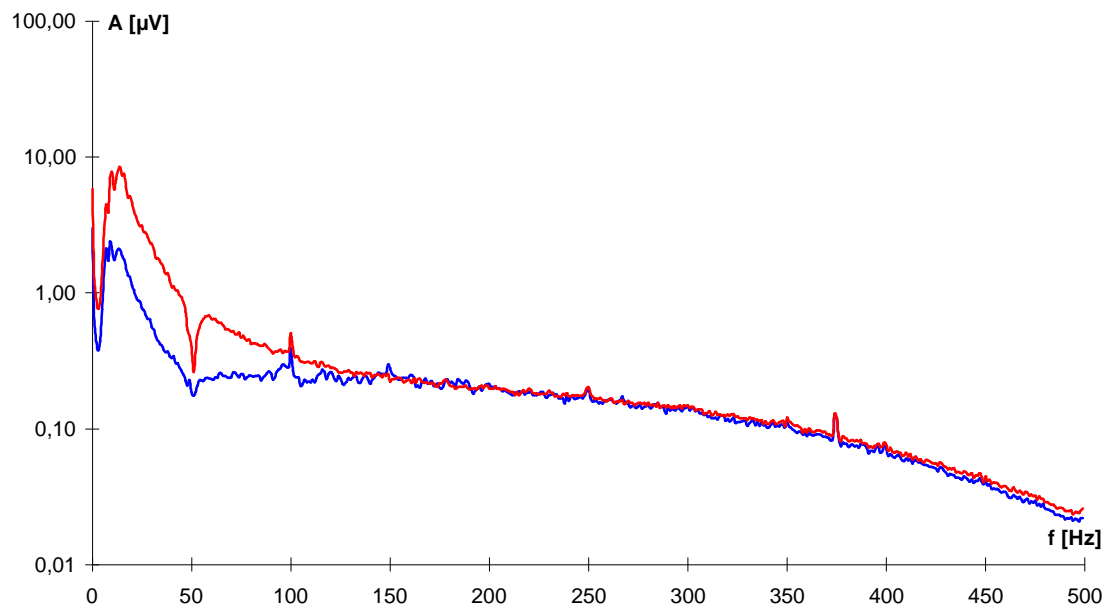


Abbildung 5.42

Spektren des bandpaßfilterten (10-400Hz) Signals für die EEG-Elektrode C4 (blau) und die ECoG-Elektrode E14 (rot).

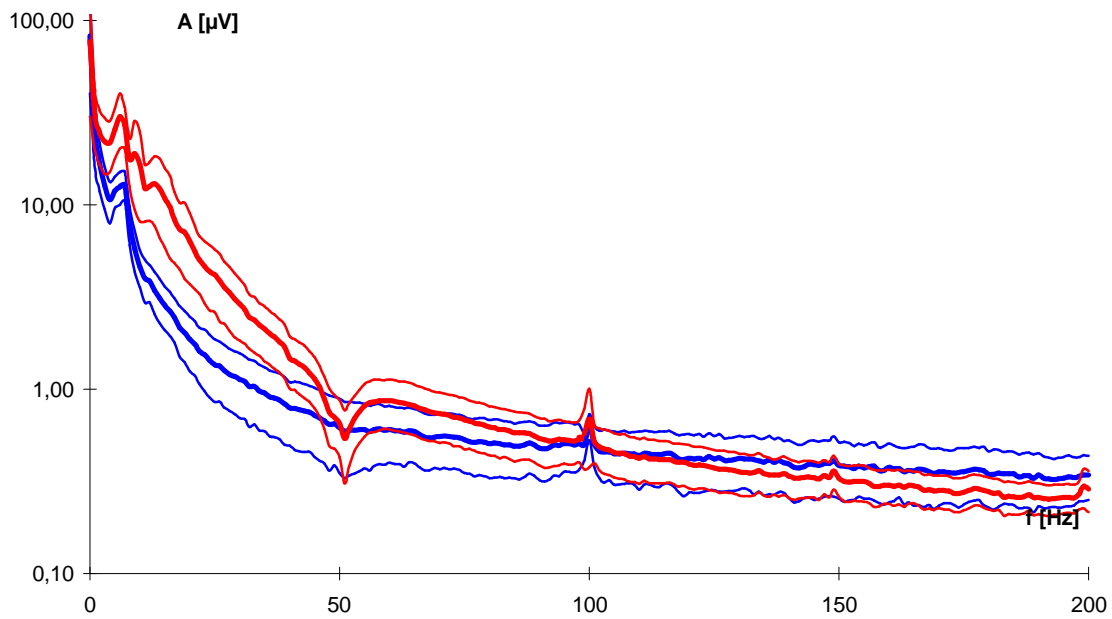


Abbildung 5.43

Gemittelte Spektren des ungefilterten Signals für die EEG- (blau, dick) und Standardabweichung (blau, dünn) und ECoG-Ableitungen (rot, dick) und Standardabweichung (rot, dünn).

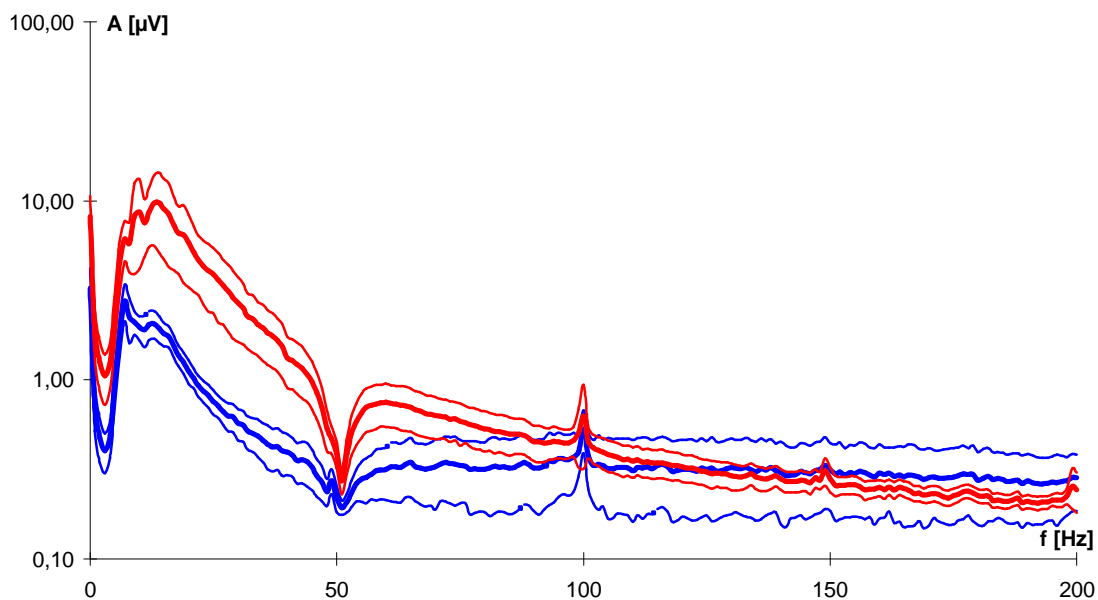


Abbildung 5.44

Frequenzverteilung der Mittelwerte des bandpaßfilterten (10-400Hz) Signals für EEG (blau, dick) und Standardabweichung (blau, dünn) und ECoG (rot, dick) und Standardabweichung (rot, dünn).

Tabelle 5-2

Ort	GL	$\delta$	$\theta$	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\gamma_1$	$\gamma_2$	$\gamma_3$	$\gamma_4$	$\gamma_5$
F8	356,30	26,74	12,02	5,72	1,59	0,65	0,47	0,42	0,43	0,39	0,37
T4	386,51	31,69	13,38	6,71	1,89	0,75	0,52	0,47	0,44	0,37	0,34
T6	456,06	34,75	12,84	7,48	1,99	0,87	0,64	0,68	0,66	0,64	0,61
F4	374,01	33,23	11,05	5,19	1,68	0,74	0,52	0,45	0,40	0,36	0,35
C4	637,11	69,89	14,16	7,51	3,08	1,50	0,99	0,78	0,64	0,55	0,50
P4	296,57	26,88	7,55	4,78	1,40	0,59	0,39	0,32	0,33	0,26	0,24
<b>MW</b>	<b>417,76</b>	<b>37,20</b>	<b>11,83</b>	<b>6,23</b>	<b>1,94</b>	<b>0,85</b>	<b>0,59</b>	<b>0,52</b>	<b>0,48</b>	<b>0,43</b>	<b>0,40</b>
<b>ST</b>	<b>119,11</b>	<b>16,35</b>	<b>2,36</b>	<b>1,17</b>	<b>0,60</b>	<b>0,33</b>	<b>0,21</b>	<b>0,17</b>	<b>0,14</b>	<b>0,14</b>	<b>0,13</b>
E08	496,26	18,34	14,81	12,10	9,04	1,85	0,61	0,49	0,43	0,30	0,27
E14	433,57	19,49	16,51	13,08	5,21	1,31	0,58	0,47	0,37	0,30	0,26
E15	593,83	24,23	20,77	20,48	8,60	1,79	0,71	0,55	0,42	0,34	0,30
E16	855,93	33,79	27,31	33,31	13,49	2,79	0,96	0,80	0,60	0,47	0,39
E20	587,39	43,23	26,82	12,04	4,66	1,52	0,82	0,65	0,50	0,41	0,36
E21	495,22	30,84	22,45	11,36	4,44	1,49	0,77	0,62	0,46	0,37	0,32
E22	586,60	30,08	21,76	14,83	8,35	1,87	0,78	0,63	0,49	0,39	0,33
E23	850,38	42,63	30,70	27,88	12,42	2,58	0,93	0,78	0,60	0,47	0,40
E24	684,66	29,37	28,72	26,75	9,47	1,62	0,59	0,48	0,50	0,32	0,29
E28	439,93	23,31	25,05	11,00	3,69	1,06	0,53	0,43	0,36	0,29	0,27
E29	691,40	51,49	23,10	13,75	5,86	2,46	1,24	0,91	0,76	0,53	0,45
E30	614,55	35,74	24,92	17,28	6,50	1,80	0,87	0,75	0,56	0,44	0,37
E31	922,46	62,33	57,17	27,32	9,73	1,82	0,73	0,59	0,45	0,37	0,32
E32	616,54	33,60	32,93	18,96	6,68	1,44	0,63	0,56	0,43	0,34	0,30
E36	416,97	22,84	21,89	10,87	3,63	0,98	0,49	0,42	0,34	0,28	0,26
E37	559,73	29,36	20,76	16,05	6,26	1,80	0,86	0,76	0,56	0,43	0,36
E38	753,52	65,66	27,10	15,95	5,78	2,03	1,11	0,92	0,69	0,55	0,45
E39	709,49	58,61	27,64	15,54	6,57	1,76	0,87	0,73	0,57	0,45	0,38
E40	625,70	49,18	28,94	13,64	5,51	1,44	0,75	0,63	0,49	0,39	0,33
E44	400,89	23,92	20,03	10,67	3,14	0,86	0,44	0,37	0,32	0,27	0,25
E45	854,18	84,01	24,36	15,45	5,54	2,29	1,33	1,08	0,81	0,65	0,55
E46	859,05	80,43	27,05	19,88	6,10	1,99	1,14	0,90	0,72	0,57	0,49
E47	550,89	33,89	26,56	18,83	5,03	0,99	0,50	0,42	0,41	0,29	0,26
E48	514,46	32,34	23,75	14,07	5,39	1,20	0,59	0,53	0,40	0,33	0,28
E53	448,16	29,16	18,87	14,34	3,32	0,82	0,44	0,38	0,41	0,28	0,26
E55	716,64	58,59	31,16	16,56	5,92	1,67	0,88	0,75	0,61	0,46	0,39
<b>MW</b>	<b>626,09</b>	<b>40,25</b>	<b>25,81</b>	<b>17,00</b>	<b>6,55</b>	<b>1,66</b>	<b>0,78</b>	<b>0,64</b>	<b>0,51</b>	<b>0,40</b>	<b>0,34</b>
<b>ST</b>	<b>154,27</b>	<b>18,27</b>	<b>7,78</b>	<b>5,91</b>	<b>2,62</b>	<b>0,52</b>	<b>0,24</b>	<b>0,19</b>	<b>0,13</b>	<b>0,10</b>	<b>0,08</b>

Spektrale Amplituden für die einzelnen Bänder und die Summenamplitude GL. F8 – P4 EEG- und E08 – E55 ECoG-Ableitungen. Die Amplituden sind in  $\mu\text{V}/\text{Hz}$  angegeben.

und die im erweiterten  $\gamma$ -Band (GAL1991) enthaltenen Amplituden aufgelistet. Die Bänder  $\gamma_1$ - bis  $\gamma_5$  umfassen den Frequenzbereich von 50 bis 150 Hz (20 Hz pro Bereich). Die Ableitpositionen F8 bis P4 sind EEG-Ableitungen und die Ableitpositionen E08 bis E55 betreffen die ECoG-Ableitungen. Die Amplitude in den Frequenzbänder wurde auf die Breite des jeweiligen Bandes normiert, so daß die in der Tabelle angegebenen Werte die Maßeinheit  $\mu\text{V}/\text{Hz}$  tragen.

Um die Unterschiede zwischen EEG und ECoG zu verdeutlichen, wurden die Mittelwerte für die jeweiligen Bänder aus **Tab. 5.2** für das ECoG durch die für das EEG dividiert. **Abb. 5.44** zeigt das Ergebnis dieser Rechenoperation.

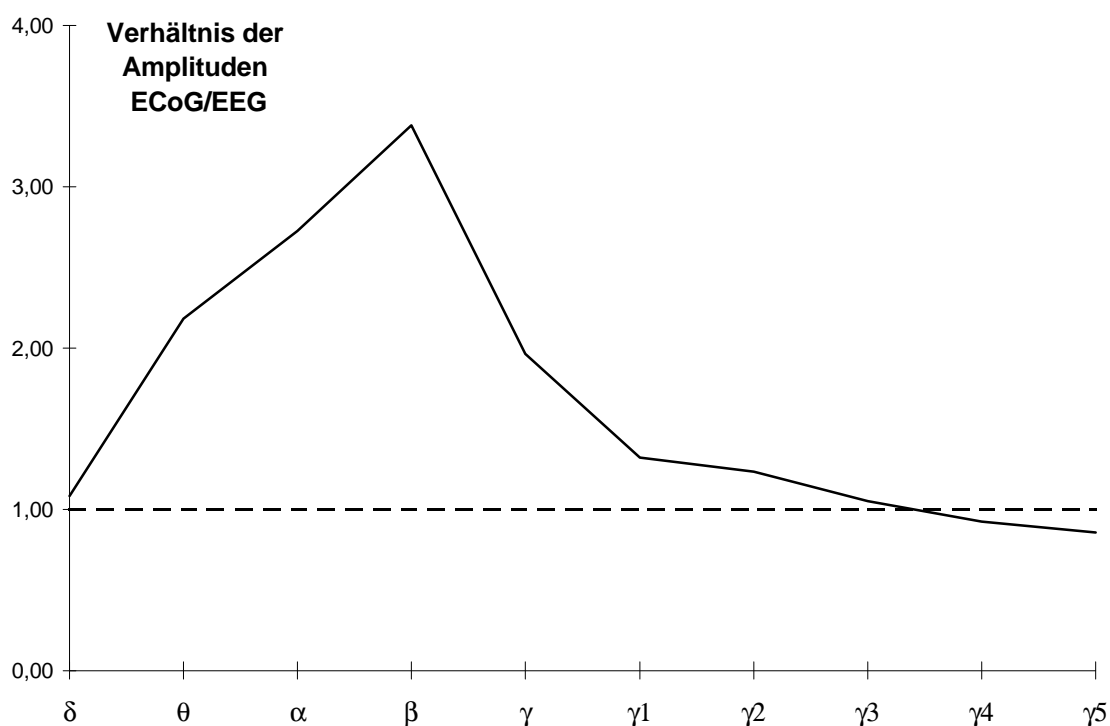


Abbildung 5.45

Verhältnis der Amplituden in den EEG-Bändern zwischen ECoG- und EEG-Signal.

Unterschiede zwischen EEG und ECoG ergeben sich nur für die Frequenzbereiche vom  $\theta$ -Band bis zum  $\gamma$ -Band. In diesem Bereich erreichen die Quotienten durchweg Werte  $> 1$ . Diese Werte liegen teilweise deutlich unter den in der Literatur beschriebenen Werten des sogenannten „attenuation ratio“, die nach der hier verwendeten Berechnung aus Amplituden - nicht Leistung - den Wert von ca. 4 ergeben würden. Dieser Wert 4 ergibt sich aus der Wurzel des „attenuation ratio“, das in der Literatur mit ca. 20 angegeben wird. Im  $\delta$ -Band wie in den oberen  $\gamma$ -Bändern liegen die Quotienten nahe 1.

### 5.3.2 SP in simultanen EEG- und ECoG-Ableitungen

Die Abbildungen **5.46** und **5.47** stellen gemittelte Subpotentiale mit Standardabweichung dar, wie sie vor der Rückfaltungsoperation exemplarisch in dem EEG-Signal unter F4 (**Abb. 5.46**) und dem ECoG-Signal unter E53 (**Abb. 5.47**) nach simultaner Ableitung bei dieser Patientin ermittelt wurden. Ein Vergleich beider Abbildungen macht deutlich, daß sich die primäre peak-to-peak-Amplitude in beiden Signalkategorien nur dadurch unterscheidet, daß sie im ECoG-Signal um ca. 1/3 größer ist als im EEG-Signal. Im weiteren Verlauf dominieren im ECoG-Signal SP mit deutlich verlängerten langwelligen Nachschwankungen, die mit einer Schwingungsdauer von ca. 80 ms zum klassischen  $\alpha$ -Band gehören dürften. Darüber hinaus fällt das SP-Signal aus der ECoG-Ableitung durch eine markant größere Standardabweichung auf, die dem zweifachen Wert der Standardabweichung bei SP-Selektion aus dem EEG-Signal entspricht.

Mittelt man die selektierten SP aller EEG- und aller ECoG-Elektroden vor der Rückfaltung, erhält man **Abb. 5.48**. Die zuvor erläuterten Unterschiede zwischen beiden Signalkategorien werden bestätigt, wobei sich die Unterschiede in der Standardabweichung noch verstärken. **Abb. 5.49** zeigt das Mittelungsergebnis nach der Rückfaltung. Die Rückfaltungsoperation verändert das SP-Amplituden-Zeit-Template beider Signalkategorien. Im ECoG-SP wird nach dem peak-to-peak-SP die langwellige Nachschwingung eliminiert und die Standardabweichung z.T. reduziert. Das EEG-SP wird in seinem biphasischen Verlauf monotoner und in seiner Standardabweichung ebenfalls reduziert. Beide Templates werden in ihrer Amplituden-Zeit-Struktur einander angeglichen.

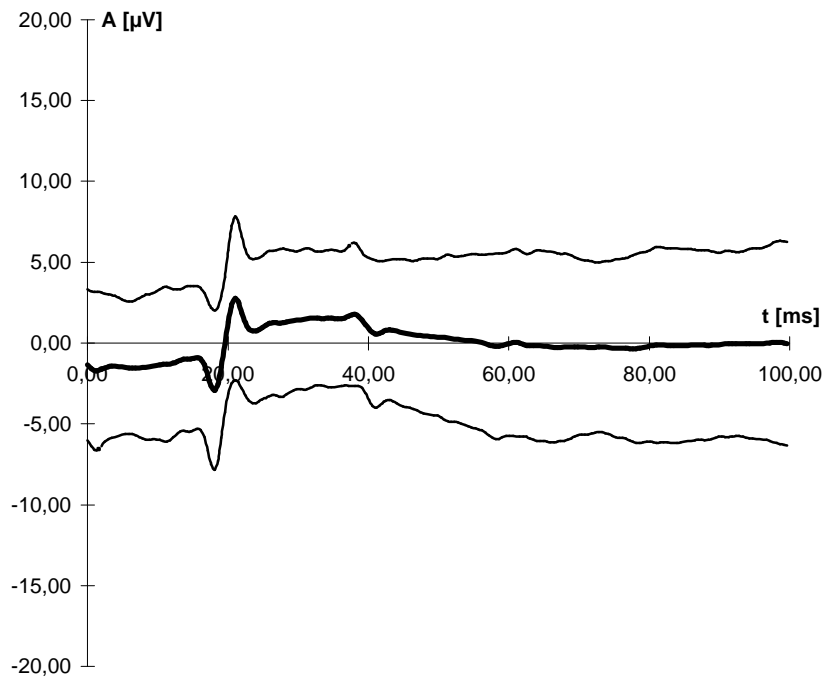


Abbildung 5.46

SP vor Rückfaltung, selektiert aus dem EEG-Signal der Elektrode F4 (dick schwarz: Mittelwert; dünn schwarz: Standardabweichung).

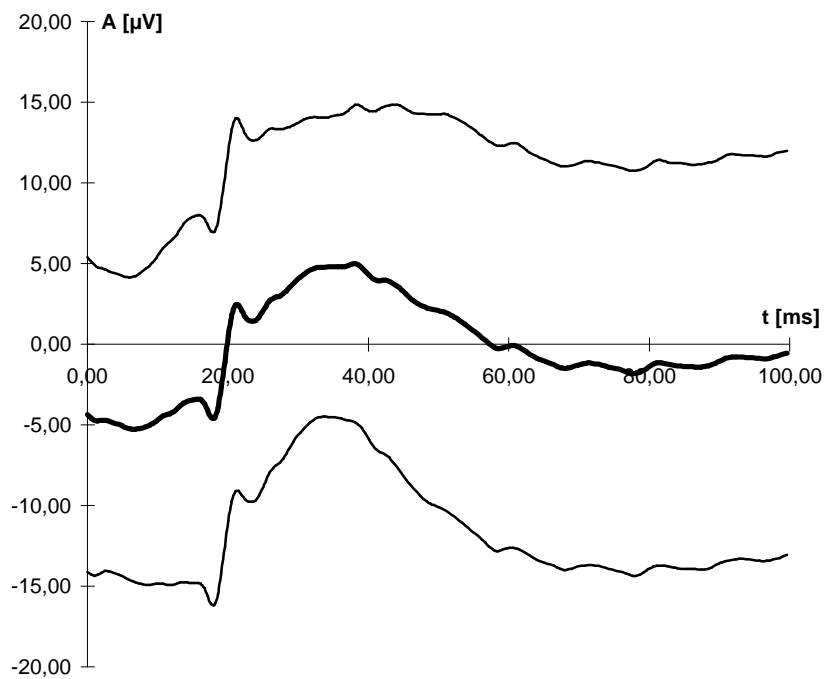


Abbildung 5.47

SP vor Rückfaltung, selektiert aus dem ECoG-Signal der Elektrode E53 (dick schwarz: Mittelwert; dünn schwarz: Standardabweichung).



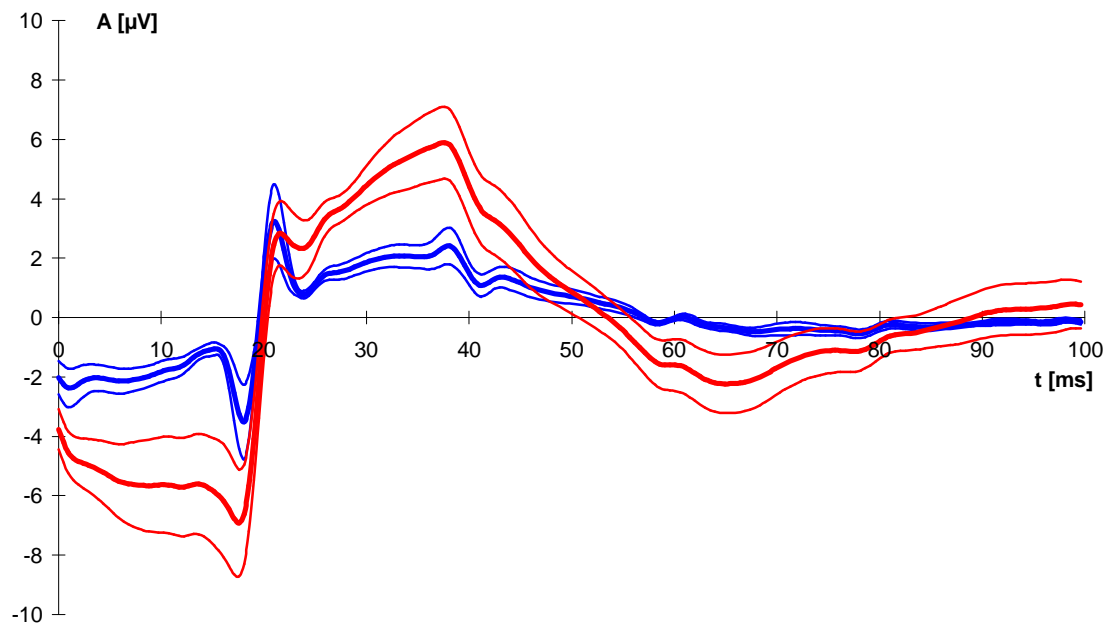


Abbildung 5.48

Gemittelte SP (dick) mit Standardabweichung (dünn) vor Rückfaltung aus EEG-Ableitungen (blau) und ECoG-Ableitungen (rot).

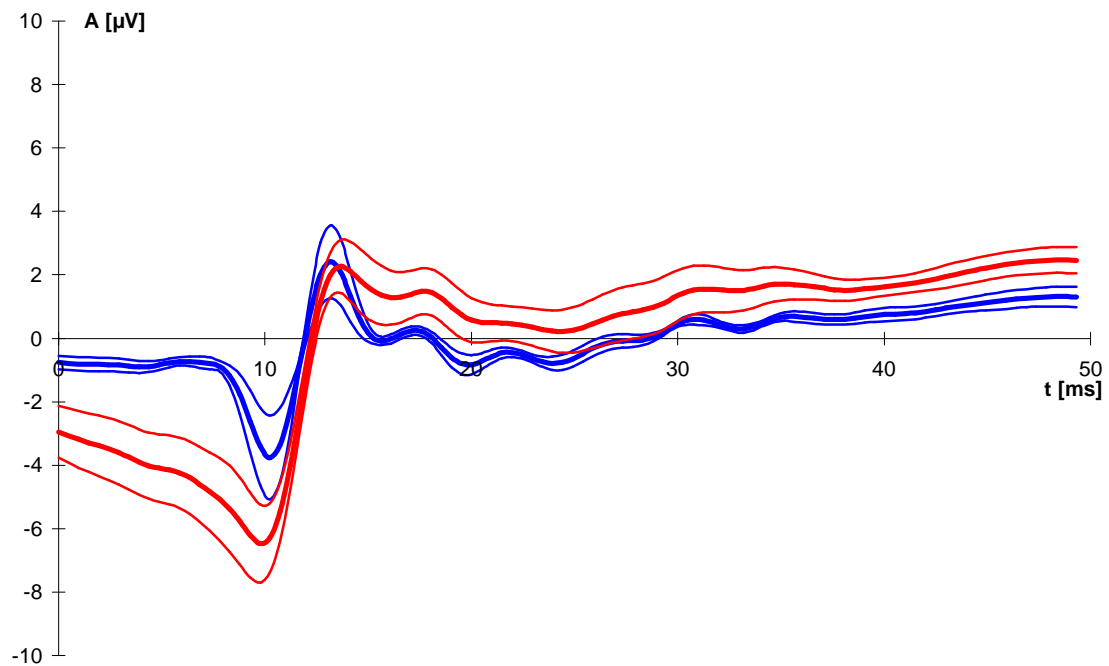


Abbildung 5.49

Gemittelte SP (dick) mit Standardabweichung (dünn) nach Rückfaltung aus EEG-Ableitungen (blau) und ECoG-Ableitungen (rot).

Tabelle 5-3

Ort	Amp	dt	Ans	Dal	Dpp	Dpn	Dnp	Dnn
F8	6,34	2,44	2,60	82,59	22,82	17,95	17,96	22,98
T4	5,55	2,44	2,27	80,30	22,63	17,08	17,10	22,62
T6	10,92	2,44	4,47	86,54	19,16	18,56	18,53	29,35
F4	5,30	2,44	2,17	81,01	21,23	18,54	18,50	21,87
C4	4,73	2,44	1,94	79,02	21,09	17,27	17,27	22,54
P4	4,17	2,44	1,71	80,00	22,08	17,32	17,35	22,40
<b>MW</b>	<b>6,17</b>	<b>2,44</b>	<b>2,53</b>	<b>81,58</b>	<b>21,50</b>	<b>17,79</b>	<b>17,79</b>	<b>23,63</b>
<b>ST</b>	<b>2,44</b>	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>	<b>2,71</b>	<b>1,35</b>	<b>0,66</b>	<b>0,64</b>	<b>2,83</b>
E08	8,67	3,42	2,54	40,33	10,26	9,62	9,71	10,30
E14	7,79	3,42	2,28	57,74	14,96	13,85	13,85	14,45
E15	9,46	3,42	2,77	43,09	11,11	10,18	10,26	11,07
E16	12,18	3,91	3,12	38,85	9,45	9,25	9,46	10,27
E20	8,54	3,42	2,50	67,92	16,67	16,72	16,75	17,05
E21	8,57	3,42	2,51	68,37	17,12	16,56	16,53	17,42
E22	9,76	3,42	2,86	49,11	12,63	11,73	11,82	12,39
E23	12,01	3,91	3,08	39,47	9,58	9,25	9,38	10,84
E24	8,28	3,42	2,42	37,27	9,33	8,46	8,71	10,37
E28	6,80	2,44	2,79	67,67	16,90	16,22	16,27	17,55
E29	11,59	3,42	3,39	68,42	16,39	17,37	17,40	16,52
E30	10,40	3,42	3,04	62,64	15,59	14,86	14,91	16,61
E31	8,45	3,42	2,47	35,75	8,90	8,27	8,44	9,76
E32	8,34	3,42	2,44	55,04	13,65	12,87	12,91	15,02
E36	6,61	2,93	2,26	67,86	17,55	15,99	16,00	17,59
E37	10,88	3,42	3,18	63,68	15,91	15,35	15,34	16,39
E38	9,81	3,91	2,51	65,91	16,22	15,64	15,67	17,66
E39	9,05	3,42	2,65	61,42	15,34	14,56	14,64	16,23
E40	7,77	3,42	2,27	60,74	15,06	14,40	14,53	16,08
E44	6,01	2,44	2,46	69,01	17,82	15,86	15,88	18,71
E45	9,61	3,42	2,81	69,30	16,65	16,77	16,81	18,32
E46	8,76	3,42	2,56	60,36	15,03	14,18	14,23	16,27
E47	6,43	2,93	2,19	52,61	13,62	11,72	11,82	14,87
E48	7,41	3,42	2,17	60,83	14,96	14,05	14,16	16,99
E53	5,94	2,44	2,43	67,06	17,76	14,62	14,64	19,31
E55	8,69	3,42	2,54	62,31	15,90	14,71	14,79	16,24
<b>MW</b>	<b>8,76</b>	<b>3,33</b>	<b>2,62</b>	<b>57,41</b>	<b>14,40</b>	<b>13,58</b>	<b>13,65</b>	<b>15,16</b>
<b>ST</b>	<b>1,73</b>	<b>0,39</b>	<b>0,33</b>	<b>11,46</b>	<b>2,89</b>	<b>2,84</b>	<b>2,79</b>	<b>2,99</b>

SP-Amplituden und -Dichten mit Mittelwerten und Standardabw. für das EEG F8 - P4 und das ECoG E08 - E55. D steht für Dichte, n für negativ, p für positiv. Dpp bezeichnet die SP-Dichte, wobei nur positive SP berücksichtigt werden, die positiven SP folgen, usf. Amp bedeutet Amplitude in  $\mu\text{V}$ , dt Zeitdifferenz zwischen Minimum und Maximum des SP in ms und Ans Anstieg in  $\mu\text{V/ms}$ .

Dieser Eindruck würde sich noch verstärken, würde man bei der Mittelung die EEG-Elektrode T6 aus den weiter oben genannten Gründen ausschließen. Nach **Tabelle 5.3** weicht das SP für T6 in seiner peak-to-peak-Amplitude um das Doppelte von den SP der anderen EEG-Elektroden ab und ist damit ähnlich groß wie SP der ECoG-Elektroden. Aus der Tabelle ist weiterhin ersichtlich, daß sich die SP- Dichte zwischen EEG- und ECoG-Ableitungen unterscheidet. Die SP-Dichte ist in EEG-Ableitungen um ca. 1/3 größer als in den ECoG-Ableitungen. Die Standardabweichung der EEG-SP-Dichte ist gering und liegt bei ca. 2,5% des Mittelwerts der Dichte, die der ECoG-SP-Dichte bei ca. 20% des Mittelwertes.

## 6 Diskussion

### 6.1 Hypothese I

Nach Anwendung der beschriebenen Methode sind durch Kreuzkorrelation mit einem vorgegebenen Muster sowohl im ECoG wie im EEG hoher Bandbreite subpotentiale Phänomene selektierbar. Bei der Wahl des Musters wurde in Voruntersuchungen mit verschiedenen Amplituden-Zeit-Annahmen experimentiert, wobei sowohl die zeitliche Länge des Musters, die Bandbreite der EEG-Verstärker sowie die AD-Wandlungsrate verändert wurden. Die Auffindung eines biologisch optimalen Bereichs, der sich beispielsweise durch eine besonders hohe SP-Dichte auswies, gelang nicht.

In Vorversuchen wurden die EEG-Signale mit verschiedenen Suchtemplates einer Breite von 50 bis 1 ms analysiert. Über eine entsprechend hohe Abtastrate (2 oder 20kHz) wurde dafür gesorgt, daß für die Kreuzkorrelation - auch bei den Templates geringerer Breite - genügend Stützstellen ( $>20$ ) zur Verfügung stehen, um die statistische Sicherheit der Korrelationsaussage ( $r>0,53$ ;  $p<0,01$ ) zu gewährleisten. Sofern mit gleichem Amplituden-Zeit-Template als Suchmuster analysiert wurde, traten nach AD-Wandlung mit 2 bzw. 20 kHz keine gravierenden Unterschiede in Dichte, Form und Amplitude der SP auf. Die Zahl der selektierten SP-events pro Sekunde verhielt sich jedoch umgekehrt proportional zur Breite des Suchtemplates. Die Form der selektierten SP veränderte sich dabei von rein sinusförmigen bei 50 ms Breite über biphasische Potentiale mit steilem Polaritätswechsel bei 10 ms Breite bis hin zu triphasischen SP bei 1ms Breite.

Da für die Entwicklung der Subpotentialanalytik nur Personalcomputer mit 486-Prozessor, MS-DOS-Betriebssystem sowie hinreichender Speicherkapazität auf Festplatten zur Verfügung standen, war es notwendig, ein Optimum zwischen diesen technischen Möglichkeiten und den Anforderungen zu finden, die an eine Beschreibung informationsverarbeitender Prozesse in der Hirnrinde gestellt sind. Nach den allgemeinen Vorstellungen über diese Prozesse im Neokortex mußte an der Forderung festgehalten werden, eine möglichst große Fläche mit vielen regelmäßig angeordneten Ableitpositionen zu erfassen, um ein Mapping mit möglichst hoher räumlicher Auflösung und ohne größere Abstriche im Zeitbereich zu erhalten.

Es war klar, daß sich die Suche nach einer geeigneten methodischen Lösung für eine Makropotentialableitung nicht an Signalen orientieren konnte, die sich unmittelbar aus single oder multi unit - Aktivitäten ergeben. Umso mehr fokussierte sich das Interesse am local field potential (GRA1989). Bisher wurde in tierexperimentellen Untersuchungen überzeugend belegt, daß dieses Potentialphänomen zeitlich sehr hoch mit der multi - unit - Aktivität (ARI1995; ECK1988, ECK1993B; ECK1993A; ENG1990; GRA1989; GRA1992) bzw. mit der SUA (EGG1995;

MAC1995) korreliert. Folglich ist die Erfassung von LFP zum Nachweis und zum Studium kohärenter Aktivität in der Hirnrinde der MUA vergleichbar gut geeignet.

Diese Erkenntnis ist insofern von Gewicht, als nach einem Vorschlag von Christoph van der Malsburg 1985 (MAL1985) die kohärente Aktivität von verteilten Neuronen Folge eines neuronalen Organisationsprinzips zur subjektiven Merkmalerkennung bzw. Merkmalsselektion ist und sich mithin als Bindeglied zwischen der neuronalen und psychischen Ebene erweist („binding by synchrony“). Inzwischen liegen tierexperimentelle Ergebnisse vor, die dieses Bindungsprinzip bestätigen und es zu einem allgemeinen Arbeitsprinzip der Hirnrinde erheben. So im visuellen Kortex (ASH1985; BAU1995; BRO1995; ECK1988,1993; ENG1990; KRE1992; KÖN1993; FRI1994, GRA1989), im auditorischen Kortex (EGG1995), im parietalen Kortex (MAC1995), im sensorimotorischen Kortex (MUR1992, SAN1993), im Hippokampus (BUZ1992; GAB1987) und im Bulbus olfactorius (EEC1991). Eine Übersicht hierzu gibt der Review-Artikel von W. Singer „Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning“ 1993 (SIN1993).

Technisch gesehen ist eine formgerechte Erfassung von LFP bei 400 Hz obere Grenzfrequenz und 2 kHz AD-Wandlungsrate gewährleistet. Bei der zur Verfügung stehenden Rechnerbasis war die Erfassung von maximal 32 Ableitkanälen akzeptabel und die anschließende Auswertung mit zeitlich vertretbarem Aufwand möglich. Nach anfänglicher Verwendung von LFP-Beispielen aus der tierexperimentellen Literatur (GRA1989, SIN1995) mit iterativer Anpassung an selektierte Potential-Phänomene im oberen  $\gamma$ -Band humaner EEG-Ableitungen, die sich am Zuwachs des Bestimmtheitsmaßes  $r^2$  zwischen originalen und aus selektierten Potentialphänomenen rekonstruierten EEG-Ableitungen orientierte, wurde die 1. Ableitung der Gausschen Fehlverteilungsfunktion als mathematisch manipulierbares Modell in die SP-Analytik eingeführt (vgl. 4.1). Die mit diesem Modell gewonnenen Ergebnisse unterschieden sich nicht von Resultaten, die mit den anderen optimierten Suchtemplaten gewonnen wurden.

Das so selektierte Potentialphänomen wurde, geprägt durch den technisch limitierten Verfahrensweg und formal dem LFP ähnlich, als **Subpotential** (abgekürzt **SP**), bezeichnet.

Für die Subpotentialanalytik wurden verschiedene Parameter entwickelt, um die SP näher beschreiben zu können. Durch Kreuzkorrelation mit dem Muster entstehen positive und negative „SP- events“, die auf eine Stützstelle genau (0,5 ms) synchron zur Makropotentialschwankung mitgezeichnet werden können (vgl. z.B: **Abb 5.3** oder **5.15**). Dadurch sind Voraussetzungen gegeben, die „Subpotentialdichte“ pro Sekunde, Elektrode und für jede Polarität zu bestimmen, kohärente Beziehungen als „SP- Zweikanalkopplungen“ zu evaluieren und darüber hinaus auch

örtliche Wechselbeziehungen zu erfassen, die definierten Verzögerungszeiten in Form ganzzahliger Vielfache des Stützstellenabstandes entsprechen. Die „SP-Amplitude“ wurde ebenfalls als Parameter eingeführt. Sie ergibt sich aus der Mittelung selektierter ECoG-bzw. EEG-Strecken, die mit dem event-Integralterm (vgl. 4.2) rückgefaltet wurden. Die Entwicklung dieser Operation erwies sich als notwendig, weil die Länge der selektierten Signalstrecken die auftretenden SP-Intervalle um ein Vielfaches übersteigt, was das Mittelungsergebnis durch weitere, sukzessiv erfaßte SP beeinträchtigt. So steht für die Beschreibung der SP-Amplitude ein wesentlich besseres Template zur Verfügung, dem jedoch an dieser Stelle keine Standardabweichung zuzuordnen ist. Aus Gründen einer Datenreduktion wurden positive und negative SP infolge ihrer spiegelbildlichen Ähnlichkeit zu einem gewichteten SP-Template zusammengefaßt (vgl. Abb. 4.6 und 4.9)

Als besonders wichtiger Parameter wird das „SP-Modul“ gesehen, worunter das Quellgebiet des SP in den x-y-Koordinaten seiner Ableitungsmatrix zu verstehen ist. Dazu wird das an einer Elektrode ermittelte SP-event als Trigger verwendet, um an allen anderen Elektroden des Ableitsystems gleichzeitig auftretende Potentialschwankungen zu erfassen, die nach den definierten Selektionskriterien keine selbständigen SP-events sind. Im Prinzip folgt diese Methode dem spike-triggered averaging welches von Eckhorn und Obermüller 1993 (ECK1993A) angewendet wurde. Werden die dem Triggerzeitpunkt des SP zugehörigen verteilten Potentiale kartiert, die man nach Mittelung und Rückfaltung mit dem Integralterm des Triggers erhält, ergibt sich das Modul des trigger-SP, eine Potentialquellfläche. Im Raster eines Elektrodengrids einer ECoG-Ableitung bzw. einer multi-channel- Ableitung eines Elektroenzephalogramms stellt sich diese in einem konzentrisch zur Elektrode angeordneten Nahfeld sowie in einem oder mehreren davon distant liegenden Fernfeldern dar. Diese Struktur baut sich im Zeitbereich eines SP auf und wieder ab. Mit der dynamischen Entwicklung dieses Feldes ergibt sich für die SP-Quelle zweifelsfrei eine örtliche, streng auf die Position der Triggerelektrode bezogene Lokalisation. Ein solches SP - Quellgebiet wurde als SP-Modul bezeichnet, weil sich in ihm - bei kombinierter Anwendung mit der zeitverzögerten Zweikanalkopplungsanalyse - charakteristische Ortsveränderungen nachweisen lassen.

Um zum SP-Modul einen einfachen, leicht prüfbaren Parameter zu erhalten, wurde für das jeweilige Nahfeldmodul die Fläche berechnet, die von einer Isopotentiallinie umgrenzt wird, welche dem 1/e - ten Teil der Amplitude des SP-Quellpotentials im Triggerkanal entspricht („ $\lambda$  - Fläche“).

Kohärente Ereignisse ohne zeitliche Verzögerung treten mit höchster Wahrscheinlichkeit in den Nahfeldmodulen benachbarter Ableitorte auf. Bei Korrelation mit zeitlich verzögerten Zweikanalkopplungen erweisen sich die anderen Modul-anteile als Ausbreitungsorte kohärenter Aktivität, die nach 2...3 ms das Fernfeldmodul erreichen und aus diesem nach 6...8 ms teilweise wieder in das Nahfeld zurückkehren.

Im vollem Umfange sind diese Parameter gültig, wenn die Analyse auf Datensätze zurückgreift, die mit regelrecht angeordneten Elektrodenarrays (GRID-Elektroden, extended 10-20 System u.ä.) erhalten wurden. Diese Parameter erwiesen sich für die Beschreibung von Ergebnissen der Subpotentialanalyse als ausreichend, im praktischen Umgang als geeignet und - nach Analyse an invasiven und noninvasiven Ableitungen einer größeren Probandenpopulation - als verlässlich im Hinblick auf inter- und intraindividuelle Variabilitätskoeffizienten, die selten größer waren als ca. 20 % des jeweiligen Mittelwertes.

Die vorangestellten exemplarischen Ergebnisse an ECoG- und EEG-Ableitungen des Menschen, ergänzt durch hier nicht vergegenständlichte Erfahrungen mit Ableitungen an 8 Patienten mit fokaler Epilepsie sowie an 15 hirngesunden Probanden bestätigen die Hypothese I im vollen Umfange, so daß in Übereinstimmung mit dieser formuliert werden kann:

**SP sind Potentialphänomene, die in Frequenzbereichen oberhalb des  $\alpha$ -Bandes des ECoG und EEG mit Suchtemplates nachweisbar, in Amplitude und Dichte bestimmbar, bei Erfassung mit regelrechten Elektrodenanordnungen als lokal generiert definierbar und über verschiedenen Orten nach Merkmalen der Kohärenz beschreibbar sind.**

## **6.2 Hypothese II**

Hans Berger berichtete 1936, „...daß es unter der Einwirkung eines Sinnesreizes und ebenso bei der geistigen Arbeit nicht zu einer Umwandlung der  $\alpha$ -Wellen in  $\beta$ -Wellen, sondern zu einer Hemmung der  $\alpha$ -Wellen und zu einer Zunahme und einem stärkeren Hervortreten der  $\beta$ -Wellen kommt. Ich sehe also jetzt in den  $\alpha$ -Wellen die Begleiterscheinungen der Tätigkeit der inneren, in gewissen  $\beta$ -Wellen, denjenigen von 11 - 24  $\sigma$  Länge [42 - 90 Hz], die Begleiterscheinungen der Tätigkeit der äußeren Hauptzone der Rinde, die besonders innige Beziehungen zu den geistigen Vorgängen hat.“ (BER1936). Berger bezeichnet in seinen Arbeiten alle höherfrequenten Wellen jenseits des  $\alpha$ -Bandes als  $\beta$ -Wellen.

Der Begriff „gamma-Wellen“ wurde für Rhythmen mit Frequenzen oberhalb 30 Hz von H. H. Jasper und H. L. Andrews 1938 (JAS1938) eingeführt, mit den Vorschlägen des „Terminology Committee

of the International Federation for Electroencephalography and clinical Neurophysiology“ 1966 aber wieder verlassen. Nach Storm van Leeuwen et al. 1966 (Zitat nach KUH1976) würden die  $\gamma$ -Wellen keinem praktischen Nutzen dienen.

Inzwischen aber bestätigen viele Studien die frühen Beobachtungen Bergers, wonach bei angestrenzter geistiger Arbeit, im Zustand fokussierter Aufmerksamkeit oder während komplizierter motorischer Tätigkeit im desynchronisierten Wellenbild des EEG hochfrequente Oszillationen dominieren, die Frequenzen von 60 Hz und mehr einschließen. Sie sind sowohl im spontanen EEG, ECoG wie im ereigniskorrelierten Potential nach der Applikation sensorischer Reize (GAL1981, MAR1996, TAL1996, TAL1997) nachweisbar. 40 Hz Oszillationen wurden während des motorischen Verhaltens des Menschen beobachtet, wobei ihr Maximum bei Fingerbewegungen über der kontralateralen Handarea gefunden wurde (PFU1993). Bei Finger-, Zehen- und Zungenbewegungen war die  $\gamma$ -Aktivität streng auf die Phase der Planung und auf die Prüfung der Bewegungsausführung bezogen (PFU1994).

Seit den Untersuchungen von H. Berger ist bekannt, daß im ECoG bzw. EEG unter kognitiver Tätigkeit des Subjekts Anteile enthalten sind, die einen höheren Frequenzgehalt repräsentieren. Daß bis heute elektroenzephalographische Untersuchungen bei psychophysiologischer Aufgabenstellung mit einer restriktiven Bandbreite durchgeführt werden, die unterhalb dieser, für kognitive Tätigkeiten typischen Frequenz liegt, ist der Furcht vor Kontamination des EEG-Signals mit Muskelartefakten geschuldet. Bickford et al. 1964 (BIG1964) konnten beispielsweise die Kontamination elektroenzephalographischer Wellen in akustisch evozierten Potentialen mit bioelektrischen Artefakten durch Muskulatur des orofazialen Systems und des Nackens überzeugend nachweisen. 1974 zeigten O'Donnell et al. (ODO1974) mit Hilfe von Korrelationsrechnungen, das EEG oberhalb des  $\alpha$ -Bandes durch Muskelartefakte im hohen Maße kontaminiert ist, besonders für Ableitpositionen, die in unmittelbarer Nähe zu größeren Muskelgruppen liegen, und kommen zu dem Schluß, daß das EEG für diesen Bereich nur mit großer Vorsicht zu interpretieren ist. Dem kann nicht widersprochen werden. Aber der korrelative Zusammenhang zwischen EEG und EMG könnte, kehrte man das Ursache-Wirkungs-Verhältnis um, auch im Sinne einer intendierten Aktivität interpretiert werden. Und ein vorsorglicher Ausschluß höherer Frequenzen bietet keinesfalls einen zuverlässigen Schutz gegenüber Störungen durch Muskelartefakte im EEG, denn diese zeigen im klassischen  $\beta$ - wie auch im  $\alpha$ -Band Leistungen, die mit den entsprechender EEG-Bändern vergleichbar sind (KÜC1983, S. 60, Abbildungen 2.13 und 2.14).

Für die informationstheoretische Ausschöpfung des EEG im Hochfrequenzbereich mußten deshalb andere Kriterien angewendet werden, um artifizielle Belastungen durch die Muskulatur auszuschließen. Die Annahme von experimentell justierbaren Artefaktschwellen, die sich z.B. an



der Überschreitung einer Amplitudenschwelle orientieren, erwies sich für die hier durchgeführten Untersuchungen als nützlich. Denn die Spannungsschwankungen der EMG-Aktivität im orofazialen System und Nacken zeichnen sich im Vergleich zu Spannungsschwankungen des EEG durch wesentlich höhere Amplituden aus. Dies trifft besonders für die höherfrequente EMG-Aktivität zu.

Unter Anwendung solcher Ausschlußkriterien, die auch die willentliche Relaxation des Probanden einbezieht, setzte folgerichtig in den Untersuchungen der letzten anderthalb Jahrzehnte eine Öffnung des EEG zu höheren Frequenzbändern ein, die ihren besonderen Niederschlag in der Domäne der 40 Hz Oszillationen und in der Erforschung der  $\gamma$ -Band-Rhythmen fand, die zwischenzeitlich in tief- (25-35 Hz), mittel- (36 - 59 Hz) und hochfrequente Oszillationen (60 - 120 Hz) eingeteilt werden (GAL1991). Der Vorteil dieser Untersuchungen liegt einerseits in der Differenzierung kleinerer zeitlicher Einheiten, andererseits in der geringeren räumlichen Ausdehnung von lokal korrelierter  $\gamma$ -Band-Aktivität, die im ECoG von Patienten unter 2 cm lag (MEN1996). Im Vergleich dazu war die räumliche Ausdehnung korrelierter  $\mu$ -Band-Aktivität (7 - 11 Hz) mit 4 - 6 cm bereits erheblich vergrößert. Langsamere Wellen zeigen mit zunehmender Wellenlänge ein größerwerdendes Areal gleicher Reaktion auf der Schädeloberfläche. Sie weisen somit auf kohärente Massenaktivitäten, die über große Ableitbereiche gleichförmig auftreten. Sofern es sich um  $\delta$ -Wellen handelt, treten diese typischerweise im Tiefschlaf und im Koma auf, also in Zuständen, die sich durch Abwesenheit bewußter Verarbeitungsprozesse ausweisen. Soweit Synchronisationen im niedrigen Frequenzband bis zu 4 Hz beteiligt sind, wird weithin die Meinung vertreten, daß solche Zustände globaler Synchronisation für die Informationsverarbeitung ungeeignet sind (SIN1993). Auch die dem  $\mu$ -Rhythmus ähnliche  $\alpha$ -Aktivität ist eher typisch für einen Zustand verminderter geistiger Anspannung, weshalb von relaxierter Wachheit gesprochen wird.

Bei gesteigerter Aufmerksamkeit kommt es im Wellenbild des EEG zu Desynchronisationen (Berger-Effekt, Arousal, Weckreaktion). Diese sind jedoch mit vielfältigen Synchronisationen im  $\gamma$ -Band verbunden, und die zeitliche und räumliche Kohärenz unterliegt dabei starken Fluktuationen in Zeit und Raum. Diese Eigenschaften der höherfrequenten Bestandteile legten es folglich nahe, sie mit den psychologischen Merkmalen der höheren Nerventätigkeit in Verbindung zu bringen, unter deren Hintergrund sie das Wellenbild im EEG und ECoG dominieren, wie oben bereits ausgeführt wurde.

Ch. von der Malsburg 1985 (MAL1985) entwickelte in diesem Zusammenhang das Prinzip „binding by synchrony“, worauf in der Diskussion der Hypothese I eingegangen wurde. Er geht von Kohärenzen im Millisekundenbereich aus. Für ihn sind kognitive Prozesse sowohl räumlich als auch zeitlich kodiert, so daß gleiche Neuronenpopulationen, je nach der unterschiedlichen Abfolge ihrer zeitlichen Aktivierung, in Bezug auf das auslösende „Triggerereignis“, z.B. für unterschiedliche

Gedächtnisinhalte zuständig sind. Nur so ist die bis ins hohe Alter bestehende Lernfähigkeit des System einigermaßen plausibel erklärbar, da jede Form fester Verschaltung für Gedächtnisinhalte sehr schnell an die Begrenztheit der neuronalen Ressourcen des Kortex stoßen würde.

Unter dieser Prämisse zeigt sich der Vorteil der Wahl von LFP zur Selektion aktiver Prozesse im Cortex - und für die vorliegende Arbeit der Vorteil für die Selektion von SP mittels LFP-Analoga. Denn die in der jüngeren Literatur verwendeten wavelet-Modelle zur Transformation von EEG-Signalen sind z.B. für die Merkmalsselektion epileptogener Aktivitäten erfolgreich (GAB1996), sind aber aufgrund ihrer geringen Informationsverarbeitungsraten der damit selektierten Prozesse von weit unter  $10^2$  bit/s für die Erfassung reichhaltiger kognitiver Tätigkeit zu langsam (TAL1997).

Im einleitend zitierten Abschlußbericht zum DFG-Projekt „Gehirn und Kognition“ wurde von Eckhorn et al. 1995 (ECK1995) behauptet, daß schnelle Oszillationen im EEG nicht sichtbar wären, weshalb Befunde in der Literatur, die angeblich solche Veränderungen im EEG beschrieben haben, kritisch zu bewerten seien. Es würde sich u.U. um Artefakte handeln, die a) auf Oberwellen der  $\alpha$ -Aktivität, b) auf spezifische Filterantworten oder c) auf eine nichtadäquate statistische Behandlung der Daten beruhen. Obgleich das Vorhandensein von schnellen Oszillationen auch beim Menschen als wahrscheinlich eingeschätzt wird, sei ihre Messung durch EEG-Methoden nicht möglich. Eckhorn et al. begründen ihre restriktive Haltung damit, daß d) die Kohärenz im Kortex parallel zur Oberfläche nach etwa 5 mm auf Werte unterhalb des Rauschlevels abfalle und daß Neurone über einen Abstand von 5 mm noch gleichzeitige Oszillationen zeigten, die aber im Mittel nicht mehr in ihrer Phase gekoppelt sind.

Obgleich diese Kritik von Eckhorn nicht direkt der hier vorliegenden Arbeit galt, berührt sie doch einige wesentliche Probleme der Arbeit, die diskutiert werden müssen.

ad a)

In der gesamten EEG/ECoG-Literatur wird die Ansicht vertreten, daß die  $\alpha$ - Aktivität ein eigenständiges Phänomen eines relaxierten Wachzustandes ist. Wenn LFP als Oberwellen der  $\alpha$ -Wellen zu betrachten sind, müßten sie unter relaxierter Wachheit besonders stark in Erscheinung treten und bei mentalen Leistungen, also unter Abwesenheit der  $\alpha$ -Wellen, mit wesentlich geringerer Aktivität auftreten oder nicht nachweisbar sein. Es wäre nicht zu erklären, weshalb LFP respektive SP sowohl im ECoG als auch im EEG mit ähnlicher Form, Amplitude und Dichte auftreten, da Oberwellen Reflexionen der erzeugenden Welle an Grenzschichten sind. Es kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, daß bei der Aufzeichnung dieser beiden so ähnlichen LFP- respektive SP- Phänomene in EEG und ECoG gleiche Grenzschicht-bzw. Reflexionsbedingungen auftreten, um so ähnliche LFP-respektive SP- Muster zu erzeugen. Die

Behauptung a) ist folglich zurückzuweisen.

ad b)

Da die dieser Arbeit zugrundeliegenden Rohsignale mit einer Abtastrate von 2 kHz bzw. in den Vorversuchen mit bis zu 20 kHz Abtastrate gewonnen wurden, ist eine Erzeugung von Scheinsignalen (aliasing) aus folgenden Gründen nicht gegeben. Nach dem Abtasttheorem sind digital vorliegende Nutzsignale noch sicher beschreibbar, wenn ihre maximale Frequenz die Hälfte der Abtastrate beträgt, was zwei Abtastpunkten pro Periode entspricht. Für die hier vorliegenden Signale würde das einer Frequenz von 1 kHz entsprechen. Da das EEG/ECOG digital auf 400 Hz obere Grenzfrequenz gefiltert wurde und der Untersuchungsgegenstand SP eine maximale Amplitude für Signalanteile um eine Frequenz von 125 Hz mit stark fallenden Amplituden zu höheren Frequenzen besitzt, ist der unter b) erhobene Einwand nicht gerechtfertigt (siehe **Abb. 4.3** und **4.19**). Desweiteren verhindern die Filtereigenschaften des gewählten digitalen Butterworth-Filters ein Überspringen und damit ein Verstärken einzelner Frequenzen im Bereich der Abschneidegrenze über die Ausgangsamplitude hinaus, so daß auch von dieser Seite keine „Kunstsignale“ produziert werden.

ad c)

Die SP-event-Selektion erfolgte über die Kreuzkorrelation mit einem optimierten Suchtemplate. Dabei waren die Parameter zur Validierung eines events so gewählt, daß sie die Variationsbreite des zu erwartenden Signals gut abdeckten, andererseits aber auch so restriktiv, daß nicht jeder beliebige Signalanteil als SP-event gefunden wurde (vgl. **4.2**). Die Methode der Kreuzkorrelation zur Ähnlichkeitsbestimmung ist zwar einfach, aber anerkannt und für nicht zu komplizierte Strukturen hinreichend sicher. Bei dem verwendeten Suchtemplate ist diese Einfachheit gegeben, so daß Kreuzkorrelationskoeffizienten mit dem Originalsignal, die einem  $p < 0,01$  entsprechen, die Annahme eines SP im Originalsignal mit eben dieser Irrtumswahrscheinlichkeit rechtfertigen. Mit gleicher Sicherheit kann auch auf gleichzeitige bzw. zeitlich verzögerte SP in anderen simultan mitgeführten Ableitkanälen gefolgert werden.

ad d)

Eckhorn bezieht sich auf Untersuchungen am visuellen Kortex des Affen. Dem widersprechen Untersuchungen von Murthy und Fetz 1992 (MUR1992) am motorischen und somatosensorischen Kortex des Affen, wobei die SUA oder MUA über eine separate Elektrode als Trigger und die LFP über eine bewegte Elektrode oder über ein fixes Elektrodenarray mit definierten Elektrodenabständen erfaßt wurden. Mit Hilfe des cycle-triggered average of LFP konnten Murthy und Fetz mediolateral im präzentralen Kortex in 800 µm Tiefe und parallel zur Oberfläche noch synchronisierte Oszillationen über Distanzen von 14 mm und mehr nachweisen, wobei die

Phasenunterschiede zu vernachlässigen waren. Zugleich konnten sie zeigen, daß sich die Polarität der LFP von der Hirnoberfläche zur Tiefe unterhalb 800 µm komplett umkehrt, wobei die SUA oder MUA -Aktivität in der positiven LFP-Phase auftritt. Werden MUA und LFP hingegenüber die gleiche Elektrode erfaßt, ist die MUA stets der negativen Phase des LFP zugeordnet.

Aus diesen Befunden lassen sich für die vorliegende Arbeit zwei wesentliche Folgerungen ableiten:

Die zitierten Distanzen sind ausreichend, um LFP respektive SP direkt an der Hirnoberfläche oder am Skalp zu erfassen. Eine Unterscheidung elektrotonischer Feldausbreitung von kohärenter Aktivität ist schwierig, wenn Phasenunterschiede kaum beweisbar sind, ist aber methodisch nicht problematisch. Denn in jedem Falle würde man mit dem SP ein im ZNS generiertes LFP erfassen.

Die 2. Folgerung ist, daß, je nach Schwerpunkt der Unitaktivität in superfizialen oder tiefen Kortexschichten, an der Oberfläche negative oder positive LFP respektive negative oder positive SP abgeleitet werden können.

Indessen sind mit elektrokortikographischen Methoden in tierexperimentellen Untersuchungen LFP abgeleitet worden, so am Bulbus olfactorius des Kaninchens von Di-Prisco und Freeman 1985 (DIP1985) und mit subduralem Elektrodengrid am visuellen Cortex des Affen von Freeman und Van Dijk 1987 (FRE1987). Daß auch der Mensch LFP generiert, ist magnetenzephalographisch bewiesen. Unter Verwendung der sog. magnetic field tomography war es möglich, lokale magnetische Feldoszillationen von 40 Hz im Thalamus und Kortex von Probanden und Alzheimer-Patienten (RIB1991) sowie am auditorischen Kortex nachzuweisen (LLI1993). LFP-Ableitungen mit der ECoG - bzw. EEG-Methodik liegen indessen nicht vor.

Daß SP keine biologischen Artefakte sind, ergibt sich aus einem Vergleich von simultanen EEG- und ECoG-Ableitungen, die an einem Patienten durchgeführt wurden. Dieser Vergleich schließt Muskelartefakte als Ursprung der SP-events insofern aus, als die SP-Amplituden des ECoG in ihrer Amplitude größer sind als die SP-Amplituden des EEG. Dies entspricht auch der allgemeinen Erfahrung, daß das Signal der Hirnrinde durch die Tiefpaßeigenschaften von Schädelknochen und Skalp eine Abschwächung erfährt (CRE1983). In älteren Quellen wird diese abschwächende Eigenschaft mit einer „attenuation ratio“ (AR) quantifiziert, die nach Penfield und Jaspers 1954 (PEN1954) für die schnellen Spikes >20, für langsame Wellen >5 betragen soll. Cooper et al. kamen 1965 (COO1965) zu den Ergebnissen, daß nur großflächig synchronisierte kortikale Komponenten in Skap-Ableitungen nachweisbar sind und daß die Abschwächung für nicht kohärente Ereignisse bis zu 5000 zu 1 beträgt, wohingegen kohärente Ereignisse nur ein Verhältnis von 2 zu 1 erreichen. Das hat zu einer allgemeinen Übereinkunft in der EEG-Literatur geführt, daß höhere Frequenzen in Skalpableitungen stärker abgeschwächt werden als niedrige Frequenzen (Tiefpaßeigenschaft des Schädels), obwohl Pfurtscheller et al. (PFU1975) bereits 1975 zeigen konnten, daß die angenommenen Tiefpaßeigenschaften des Liquors, des Knochens

und des Skalps die Meßergebnisse nicht für den gesamten untersuchten Frequenzbereich erklären können. Auch die hier mitgeteilten Ergebnisse widersprechen einer so weitreichenden Verallgemeinerung, denn für Frequenzen im EEG oberhalb 30 Hz wurde im Vergleich zum ECoG keine weitere Zunahme der AR, sondern eher eine geringer werdende AR gefunden. Der größere Anteil niederfrequenter Bestandteile in den kortikalen SP des ECoG weist ebenfalls auf Filtercharakteristiken des Schädeldaches hin, die nicht dieser Verallgemeinerung entsprechen. Die bisherigen Ergebnisse lassen die Aussage zu, daß die AR nur bis zum  $\beta$ -Band auf die beschriebene Höhe von ca. 20 wächst, im hochfrequenten Bereich aber wieder deutlich reduziert wird (vgl. **Abb. 5.40**).

Die geringere Standardabweichung im EEG könnte die Folge einer höheren SP-Dichte sein, die auf eine geringere räumliche Auflösung im Vergleich zur ECoG-Ableitung hinweist. Die größere Dichte im EEG könnte darauf beruhen, daß die Elektroden mit größeren Durchmessern und größeren Abständen zur Hirnrinde einen größeren Teil des Kortex erfassen.

Daß SP keine technischen Artefakte sind, ergibt sich aus ihrer biologischen Beeinflussbarkeit. Aufgrund der singulären Ergebnispräsentation, die hier ausschließlich der methodischen Demonstration der SP-Analyse dient, sind keine Voraussetzungen für eine breitere Beweisführung gegeben. Das ECoG-Beispiel entstammt aber einer Untersuchungsreihe, der bisher 8 Patienten angehören, wobei mindestens 3 Patienten bei vergleichbarer Elektrodenlage ähnliche Ergebnisse vorweisen. Im gezeigten Beispiel war die biologische Beeinflussbarkeit durch die Verwendung visuell differenzierbarer Selektionskriterien wie das sporadische bzw. episodische Auftreten von spike- und slow wave-Aktivität demonstriert worden, so daß normale Phasen des ECoG mit Phasen verglichen werden konnten, die durch pathologische Wellenphänomene belastet waren. Auch für das EEG-Beispiel sind die gezeigten Ergebnisse typisch für ein größeres Probandenkollektiv, das 15 Personen umfaßt. In dieser Studie wurden während kontinuierlicher Signalaufzeichnungen die Einflüsse beim Lösen einer mathematischen Kettenaufgabe bzw. beim aufmerksamen Zuhören eines Hörspiels (mit anschließender Nacherzählung) auf diejenigen bei relaxierter Wachheit bezogen.

Für jede Studie aber gilt, daß sich alle Parameter der SP-Analyse als biologisch beeinflussbar erweisen, wobei in der jeweiligen Untersuchungsreihe ein hohes Maß an signifikanten Veränderungen gefunden wurde. In beiden Anwendungsfeldern waren die momentanen SP-events, die SP-Dichte, das SP-Modul und die SP-Kohärenz mit und ohne Verzögerung auf biologische Einflußfaktoren besonders sensibel. Die SP-Amplitude war nur minimal beeinflussbar, wies aber große interindividuelle und relativ stabile topographische Unterschiede auf, so auch die Leistungen der SP-Templates, dessen maximale Power sehr unterschiedlichen Frequenzen zugeordnet war. Nach bisherigen Erfahrungen liegt die max. SP-Power in EEG-Signalen

gewöhnlich bei höheren Frequenzen als bei ECoG-Signalen, wenn bei diesem Vergleich epileptogene Aktivitäten ausgeschlossen werden.

Insgesamt kann mit dieser Diskussion die Hypothese II aufrechterhalten werden, die da lautet:

**SP sind keine biologischen oder technischen Artefakte, sondern normale Bestandteile des ECoG und des EEG. Als Bestandteile des oberen  $\gamma$ -Bandes sind sie in allen Parametern durch biologische Prozesse beeinflussbar, die mit der neuronalen und kognitiven Aktivität des Gehirns im Zusammenhang stehen.**

### 6.3 Hypothese III

Im Rahmen dieser Hypothese sind zwei Problemkreise zu diskutieren:

- a) Wie werden LFP im Neuropil der Hirnrinde generiert ?
- b) Können SP als LFP interpretiert werden?

ad a)

Bis heute ist nicht sicher geklärt, wie die LFP im Neuropil der Hirnrinde generiert werden. Verwendet man die gut zu LFP korrelierte MUA als Trigger und führt man ein sog. spike-triggered averaging mit extrazellulären Feldpotentialen durch, erhält man sog. spike triggered averages of LFPs. Solche LFP zeigen im visuellen Kortex der Katze, daß die spikes generell und mit geringer zeitlicher Verzögerung in der negativen Phase der LFP erscheinen, wenn spikes und LFP mit der gleichen Elektrode erfaßt werden (ECK1993A). Auch im somatosensorischen Kortex der Katze erscheinen single-unit spikes und LFP in dieser Weise streng korreliert und die Unterdrückung der Nervenzellentladung ist mit einer langsamen Positivierung des umgebenden elektrischen Feldes bzw. die primäre Nervenzellentladung und der postinhibitorische Rebound mit einem tief negativen Feldpotential assoziiert (MOR1981). Untersuchungen von Murthy und Fetz 1992 (MUR1992) zeigen, erfaßt man die LFP mit separaten Elektroden und verändert dabei die Ableitposition dieser Elektrode kontinuierlich zu tieferen Schichten des Kortex, daß sich die Phasenbeziehung der LFP zur Nervenzellentladung systematisch von der Oberfläche zur Tiefe ändert und jenseits der Phasenumkehrzone komplett invertiert.

Der eindeutige zeitliche Vorlauf der LFP vor dem Erscheinen erster Spikes favorisiert synaptische Generatoren, die wegen ihrer guten Korrelierbarkeit mit SUA und MUA exzitatorischen Charakters sind. Die triphasische Gestalt und die recht großen LFP-Amplituden (100 - 400  $\mu$ V; ENG1990, Fig.3; SIN1995, Fig. 1A) könnten sich dadurch erklären, daß die Masse dafür infrage kommender

erregender Synapsen an dendritischen Spines kontaktiert. Bei gegebenem Besatz mit exzitatorischen Synapsen und auf Grund geringer Volumina und damit extrem hoher elektrischer Widerstände der Spines (spine head resistance ca.  $1 \cdot 10^{12}$  Ohm, spine stem resistance ca.  $1 \cdot 10^9$  Ohm; SEG1988) ist es wahrscheinlich, daß sehr große EPSP generiert werden.

Auch die zeitliche Dissoziation von LFP-Phase und unit fire läßt vermuten, daß die LFP bevorzugt im dendritischen Bereich der Neurone entstehen. Ob dafür aber auch AP oder nur EPSP oder beide Potentialphänomene verantwortlich sind? An den spines gibt es sowohl receptor operated channel wie action potential operated channel, die sich in ihrer potentialgenerierenden Eigenschaft wechselseitig fördern (SEG1988).

Nach Untersuchungen mit der current source density -Methode von Mitzdorf (MIT1985) sind die EPSP als Komponenten der zellulären Aktivität im Kortex an der Quellstromdichte und an der Evozierung von Feldpotentialen dominant beteiligt, wobei sich die CSD proportional zur ersten Ableitung der EPSP verhält. Im Neokortex mit seiner laminären Organisation von parallelen Pyramidensomata und vertikal orientierten Dendritenbäumen sind spine-kontaktierende, erregende Synapsen räumlich so verteilt, daß sich offene Senke-Quelle-Konfigurationen und damit im extrazellulären Feld schalenförmige Senke-Quelle-Gradienten ergeben. Indem viele Zellen mit einer solchen offenen Quelle-Senke-Konfiguration in der Volumeneinheit synchron aktiviert sind, kann die Generierung von LFP proportional zur 1. Ableitung eines EPSP erwartet werden (EGG1995).

Ein anderes Argument liefert ein Vergleich von LFP mit potentialabhängiger Fluoreszenz. Danach ist das LFP ein Derivat des schnellen „optical imaging signal“, welches intrazellulären Potentialänderungen entspricht, aber stärker dendritischen als somatischen (GRI1994).

Diesen LFP ist innerhalb der laminären Organisation der Hirnrinde eine „Nahfeld-Fernfeld“-Organisation zuzuordnen, die simultan wie sukzessive am Ort der Senke durch die negative Phase des LFP, am Ort der Quelle durch die positive Phase des LFP gekennzeichnet ist. So beispielsweise am visuellen Kortex des Kaninchen nach elektrischer Stimulation des Nervus opticus als eindimensionales Chronotopogramm dargestellt (RAP1993, Fig. 2, „Potential-and CSD-Chronotopogram“).

Daß diese LFP auch an der Hirnoberfläche und am Skalp abgeleitet werden können, wurde bereits diskutiert [ vgl. 6.2, Hypothese II, ad d)], auch welche interpretatorischen Probleme sich für die Entscheidung ergeben, ob es sich hierbei um eine elektrotonisch Ausbreitung singulärer LFP-Phänomene oder um die Generierung kohärent erzeugter LFP-Phänomene handelt.

Es gilt mithin als erwiesen, daß LFP mit hoher Wahrscheinlichkeit im Bereich der spinebesetzten Dendriten der Pyramidenneurone der Hirnrinde entstehen, wobei überwiegend exzitatorische postsynaptische Potentiale, weniger Aktionspotentiale beteiligt sind, und daß zu ihrer Generation die kohärente Tätigkeit vieler Neurone erforderlich ist. Nach CSD-Untersuchungen (MIT1985) ist dabei an Populationen zu denken, die in der Größenordnung eines Volumens von  $1 \text{ mm}^3$  liegen („The LFP consist of the CSDs integrated over a volume of  $1 \text{ mm}^3$ “; EGG1995).

ad b) Können SP als LFP interpretiert werden?

Die Bestimmbarkeit der Quellorte als SP-Modul kennzeichnet das SP als lokales Feldpotential. Sein Nahfeld liegt mehr oder weniger konzentrisch um die Ableitelektrode, seine Größe ist biologisch beeinflusst. Seine Fernfelder sind variabel und ebenfalls abhängig von den entsprechenden biologischen Aktivitäten.

Die Zielvorstellung dieser Methodenentwicklung besteht darin, LFP im ECoG und EEG nachzuweisen und methodisch für Forschung und Diagnostik einzusetzen. Das LFP als Vorlage aus der Literatur ist primär ein mikroelektrophysiologisches Phänomen, welches wahrscheinlich auf EPSP im Dendritenbereich kohärent aktivierter Neurone beruht und in der Zeit hoch mit der single unit bzw. multi unit korreliert. Nach eindimensionalen Chronotopogrammen wird deutlich, daß es innerhalb des laminären Aufbaus der Hirnrinde Nah- und Fernfelder ausbildet. Inwieweit Nah- und Fernfelder Ort oder funktionelle Basis kohärenter Aktivitäten im Mikrobereich sind, ist offensichtlich noch nicht untersucht.

Dem entspricht nach dieser Methodenentwicklung ein SP-Phänomen im „Semimakrobereich“ einer ECoG-Ableitung. Möglicherweise ist das gewählte Beispiel durch eine epileptische Anamnese vorgeschädigt, aber partielle Bereiche des abgeleiteten Gebietes (vgl. kontinuierliche SP-event-Darstellung **Abb 5.3** bis **5.5**), die man hinsichtlich Dichte und Kontinuität der SP-Genese als normal bezeichnen könnte, zeigen ein SP-Phänomen, welches ein dem LFP sehr ähnliches Template und Spektrum mit dem Abstrich zeigt, daß es an der Oberfläche des Gehirns mit Makroelektroden abgeleitet eine deutlich geringere Amplitude von  $10 - 15 \mu\text{V}$  besitzt. Die weiteren Unterschiede werden erst durch die Modulanalyse sichtbar: seine Organisation in Nah- und Fernfeld ist, nach gleichen Kriterien definiert und relativiert auf die Potential-Chronotopogramme von Rappelsberger et al. (RAP1993) am Kaninchen ungefähr um 2 Zehnerpotenzen größer (bei Rappelsberger et al. lag der Elektrodenabstand bei  $125 \mu\text{m}$ , in der vorliegenden Arbeit bei  $10 \times 10 \text{ mm}$ ).

Dem entspricht nach dieser Methodenentwicklung ein zweites SP-Phänomen im „Makrobereich“ einer EEG-Ableitung, welches ein dem LFP sehr ähnliches Template und Spektrum mit dem



Abstrich zeigt, daß es am Skalp eines Menschen mit Makroelektroden abgeleitet eine noch geringere Amplitude von 1,5 - 10  $\mu$ V besitzt. Weitere Unterschiede werden auch hier erst durch die Modulanalyse sichtbar: seine Organisation in Nah- und Fernfeld ist, nach gleichen Kriterien definiert und relativiert auf die ECoG-Ebene um ca. eine Zehnerpotenz vergrößert (hier liegt der mittlere Elektrodenabstand bei 35 x 37 mm).

Gleiches gilt für die Phase-0-Kohärenz von SP-Zweikanalkopplungen, wenn man die ECoG- und EEG-Ableitung miteinander vergleicht; ein entsprechendes Äquivalent für die LFP wurde in der Literatur nicht beschrieben.

Die wesentlichen Unterschiede zwischen dem LFP- und den beiden SP-Phänomenen reduzieren sich offensichtlich auf den methodisch gewählten Elektrodenabstand, der mal das eine, mal das andere Phänomen hervorbringt. Die Frage ist, ob diesen phänomenalen Unterschieden entsprechende Strukturen des Neuropils beizuordnen wären, die für diese drei verschiedenen lokalen Feldpotentiale verantwortlich sein könnten. Naheliegend ist die Annahme, daß mit dem größeren Elektrodenabstand auch die längeren Konnektivitäten zwischen den Neuronen erfaßt werden.

Eine solche Möglichkeit scheint nach Braitenberg 1978 (BRA1978) nicht ausgeschlossen. Durch das geringere Raster der ECoG-Ableitung werden in der kombinierten Anwendung von Zweikanalkopplungs- und Modulanalyse wahrscheinlich Wechselwirkungen erfaßt, die durch das „B-System“ der von Braitenberg vorgeschlagenen Klassifizierung interneuronaler Verbindungen des Neocortex vermittelt werden. Braitenberg klassifiziert damit assoziative Verbindungen, die von Pyramidenzellen ausgehen und über sehr kurze Distanzen (Braitenberg: „local collaterals“, BRA1991) mit den basalen Dendriten der empfangenden Pyramidenzellen vernetzt sind. Analog kann für das Raster der EEG-Ableitung angenommen werden, daß die vermittelten Wechselwirkungen wahrscheinlich über das „A-System“ der von Braitenberg vorgeschlagenen Klassifizierung interzellulärer Verbindungen des Neocortex realisiert werden, die große Distanzen (Braitenberg: „long-range cortico-cortical system“, BRA1991) überwinden und am Zielort mit apikalen Dendriten des empfangenden Pyramidenneurons kontaktieren. Die Arbeiten von Braitenberg et al. basieren auf Untersuchungen des Mäusegehirns (BRA1991, S. 192). Ob sich dieses A- und B-System auch auf das menschliche Gehirn mit seinen wesentlich größeren Abmessungen übertragen läßt, ist phylogenetisch nur wahrscheinlich.

Könnte man in diesem Sinne die drei lokalen Feldpotentialphänomene erklären, entstünde in der Tat stets am Spinekontakt des Zielneurons, welches natürlich eine Pyramidenzelle oder ein anderes Neuron mit offener Feldstruktur sein müßte, ein LFP - und das SP im ECoG bzw. im EEG wäre demnach auch ein LFP. Daß diesem im ECoG ein viel größeres Modul, im EEG ein noch viel

größeres Modul zugeordnet werden muß, könnte mit dem unterschiedlichen Einzugsfeld der verwendeten Semimakro - bzw. Makroelektroden zusammenhängen, die ein wesentlich größeres Areal erfassen, als eine Glasmikroelektrode von 25 µm Durchmesser. Denn die Größenunterschiede der Module dieser drei Feldpotentialkategorien entsprechen in grober Näherung den Größenunterschieden der jeweils verwendeten aktiven Elektrodenoberfläche. Dies würde auch erklären, warum sich die Feldpotentialdichten durch Mittelungseffekte nicht um gleiche Verhältnisse erhöhen.

Diese Diskussion kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine weitere Klärung herbeiführen, aber sie berechtigt zur Feststellung, daß die Hypothese III zumindest als wahrscheinlich zu deklarieren ist. Sie lautet

### **Hypothese III**

**SP sind lokale Feldpotentiale, weil sie - unabhängig von räumlichen Raster der abtastenden Elektroden - stets durch einen vergleichbaren Prozeß generiert werden. Die Unterschiede basieren auf der unterschiedlichen Länge interneuronaler Konnektivitäten.**

## **6.4 Hypothese IV**

Die SP-Methodologie, angewandt an multi-channel-Signalen, gestattet über weite Bereiche des Kortex die komplexen neuronalen Interaktionen facettenreich und mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zu verfolgen. Als besonders effektiv haben sich dabei kombinierte Anwendungen der SP-Modul- und SP-Zweikanalkopplungsanalyse erwiesen, die zeigen, daß erst durch die auf jeden einzelnen Ableitort bezogene Vielfachauswertung das hohe Maß an Parallelverarbeitung im Kortex offenbar wird. Die dabei zutagegeforderten Erkenntnisse über die Phase-0-Kohärenzen zwischen benachbarten Nahfeldern und die schleifenförmigen Reverberierungen mit relativ konstanten Zeitverzögerungen zwischen dem Nah- und dem Fernfeld können im Rahmen dieser Arbeit nicht diskutiert werden. Zugleich wird aber auch klar, warum eine globalisierte Mehrkanalableitung, möglicherweise durch restriktive Bandbegrenzung auf den traditionellen Bereich mit 30 Hz obere Grenzfrequenz mit geringer räumlicher Auflösung verbunden ist, weil diese Form der EEG-Analyse die Parallelverarbeitung des Gehirns nicht berücksichtigt.

Während der Ausarbeitung der SP-Analyse und während der Fertigstellung dieser Promotionsschrift wurden weitere Anwendungen erprobt, deren Ergebnispublikationen sich noch in der Phase der Vorbereitung befinden. So wurden Endlos-EEG-Aufzeichnungen während der progressiven Muskelrelaxation, einem psychotherapeutischen Behandlungskonzept, an Patientinnen mit Anorexia nervosa analysiert, die mit Signifikanz belegen, daß diese therapeutische Anwendung hauptsächlich den Grad einer primär überhöhten Kohärenz von SP

dämpft, nicht aber die SP-Dichte beeinflusst (BAR1998A). In einer Studie mit motorischen Bereitschaftspotentialen von Patientinnen mit Anorexia nervosa wird deutlich, daß sich in der Vorbereitungsphase einer motorischen Aktion mehr die Kohärenzen als die SP-Dichten ändern und daß sich die Patientinnen mit Anorexia nervosa dadurch deutlich von altersadjustierten Vergleichspersonen unterscheiden (WIP1998). Ähnliches gilt für eine Studie mit akustisch evozierten Potentialen an diesen Patientinnen (BAR1998B). In einer anderen Studie wurde die SP-Analyse angewendet, um an Patienten mit unklarem Wachkoma auf sonst nicht evaluierbare Bewußtseinszustände zu schließen (KIN1998). Zwischenzeitlich liegen auch Studien zur Wortgenerierung auf der Basis von Bereitschaftspotentialen vor, wonach sich besonders auffällig die Intervallhistogramme der SP-Generierung über der Wernicke-Region verhielten (RIE1998). In allen diesen Anwendungen wurde die SP-Analyse in definierten Zeitzonen durchgeführt, die der jeweiligen Komponentenstruktur der ereigniskorrelierten Potentiale angepaßt wurden, und mit SP-Phänomenen, die noch nach ihrer Polarität getrennt waren. Weitere ähnlich gelagerte Anwendungen sind in Vorbereitung.

Schwerpunkt der Anwendung der SP-Analyse aber sind ECoG-Ableitungen an Patienten mit Epilepsie, die aufgrund ungenügender Einstellbarkeit mit Antikonvulsiva in der Epilepsiechirurgie eine therapeutische Möglichkeit sehen, ihr Anfallsleiden zu mildern oder zu heilen und sich deshalb in einem prächirurgischen Monitoring befinden. Nach ersten Erfahrungen bestehen berechtigte Hoffnungen, daß mit dieser Methode eine Lokalisation epileptogener Areale aus interiktalen ECoG-Aufzeichnungen gelingt. Denn epileptogene Strukturen markieren sich in dem einen oder anderen SP-Parameter z.B. durch sehr große SP-Amplituden, geringe SP-Dichte, kleine Module, geringe Kohärenz mit den umliegenden Hirngewebsaktivitäten, können aber auch ganz anders strukturiert sein. Zumindest sind immer Unterschiede zum normalen Umfeld zu erkennen. Ein Vergleich von 8 Patienten mit fokaler neokortikaler Epilepsie macht aber deutlich, daß es offenbar verschiedene Epilepsieformen gibt, sofern die nähere Charakterisierung der epileptogenen Struktur von diagnostischem Wert ist, und daß es offensichtlich von Vorteil sein könnte, wenn die Pharmakotherapie nach solchen Merkmalen eingestellt wird.

Dieser Untersuchungsansatz ist nicht nur wegen seiner Orientierung auf inter-iktale Phasen der ECoG-Überwachung vorteilhaft, denn diese sind im Monitoring immer verfügbar, und das Gehirn des Patienten zeigt nur über epileptischen Strukturen die abnormale Aktivität. Dieser Ansatz ist auch deshalb vorteilhaft, weil kognitive Beanspruchungen des Patienten während der ECoG-Aufzeichnung in zusätzlicher Weise die epileptischen Strukturen demarkieren, die gewöhnlich nicht in kognitiven Aktivitäten involviert sind.

Es ist zu erwarten, daß Anwendungen der SP-Analyse an Systemen mit erhöhter Kanalzahl (64 und mehr) und an magnetenzephalographischen Ableitungen gleicher Bandbreite für die

noninvasive Kognitionsforschung und für die invasive neurologische Diagnostik am Menschen von großem Vorteil sind. Der anfallende Rechenaufwand erfordert jedoch größere und schnellere Rechnersysteme mit entsprechenden Informationsspeichern.

Alle die gewonnenen Erfahrungen lassen sich in Übereinstimmung mit Hypothese IV wie folgt zusammenfassen:

**Hypothese IV:**

**Die SP-A ist in ihrer Orientierung auf hochfrequente lokale Feldpotential-events eine wertvolle Ergänzung der traditionellen EEG- und ECoG-Ableitung und besonders geeignet für die noninvasive Kognitionsforschung sowie für die invasive neurologische Diagnostik am Menschen.**

## 7 Zusammenfassung

Durch Kreuzkorrelation von ECoG- und EEG-Signalen hoher Bandbreite (10 - 400 Hz) mit dem Muster eines Amplituden-Zeit-Templates von 10 ms Dauer können Subpotentiale (SP) selektiert werden, die dem sogenannten „local field potential“ ähnlich sind.

Diese Ähnlichkeit ergibt sich

a) durch den Vergleich mit dem ermittelten Amplituden-Zeit-Templat des SP. Dieses entsteht, wenn - wie in der SP-event-Analyse - eine definierte Stützstellenzahl vor und nach dem maximalen Kreuzkorrelationskoeffizienten aus dem Originalsignal selektiert und gemittelt und mit einem vom Intervallhistogramm abgeleiteten Term rückgefaltet wird.

Diese Ähnlichkeit ergibt sich

b) durch den Vergleich mit der Lage der Quellstrukturen zur ableitenden Elektrode. Diese Quellstrukturen ergeben sich nach Anwendung der SP-Modulanalyse, wenn nur eine Elektrode einer regelrechten Elektrodenanordnung als Trigger fungiert und die Potentialgenese an jeder dieser Elektroden miterfaßt wird. Nach Rückfaltung mit dem vom Intervallhistogramm abgeleiteten Term entstehen jeder Elektrode zugeordnet Einzelpotentiale, die auf die Trigger Elektrode bezogen die Konstruktion einer Potentialverteilung gestatten. Diese ist stets in ein Nahfeld und ein Fernfeld organisiert, wobei das Nahfeld der Polarität der Phase des Trigger-SP entspricht und das Fernfeld von entgegengesetzter Polarität ist. Diese Quellstrukturen sind umso kleiner, je geringer der Elektrodenabstand ist.

Die Ähnlichkeit ergibt sich

c) aus der Kohärenz von SP, die gleichzeitig bzw. verschiedenzeitig im Ableitfeld - je nach voraussetzender biologischer Bedingung - auftreten. Dafür wurde die SP-Zweikanalkopplungsanalyse entwickelt.

Die einzelnen Schritte dieser SP- Methode, die sich aus der SP-event-, SP-Modul- und SP-Zweikanalkopplungsanalyse zusammensetzt, werden beschrieben und an einem Beispiel einer 30 kanaligen subduralen interiktalen ECoG-Ableitung eines Patienten mit fokaler Epilepsie unter drei verschiedenen Bedingungen (normales ECoG, mit 12 spikes bzw. 2 - 3 slow waves / Sekunde) sowie am Beispiel einer 30 kanaligen EEG-Ableitung eines Probanden unter drei verschiedenen kognitiven Anforderungen (relaxierte Wachheit, Kopfrechnen, beim Anhören eines Hörspiels) vergleichend demonstriert. Beide Beispiele sind repräsentativ für zwei größere Untersuchungsreihen.

1. In Voruntersuchungen wurde mit verschiedenen Suchmustern, mit unterschiedlichen Bandbreiten der EEG-Verstärker sowie mit veränderten AD-Wandlungsraten experimentiert. Die Auffindung eines biologisch optimalen Bereichs, der sich in den SP-Parametern durch besondere Resonanzphänomene oder Leistungen auswies, gelang nicht. Die in dieser Arbeit vorgestellte SP-Analyse ist folglich eine an technische Voraussetzungen optimierte Version.

2. SP sind in Amplitude und Dichte bestimmbar, bei Erfassung mit regelrechten Elektrodenanordnungen als lokal generiert definierbar und über verschiedenen Orten nach Merkmalen der Kohärenz beschreibbar.

3. SP sind keine biologischen oder technischen Artefakte. Als Bestandteile des oberen  $\gamma$ -Bandes sind sie in allen Parametern durch biologische Prozesse beeinflussbar, die mit der neuronalen bzw. kognitiven Aktivität des Gehirns im Zusammenhang stehen.

4. SP sind lokale Feldpotentiale, die im ECoG- wie im EEG-Signal durch einen vergleichbaren Prozeß generiert werden, sich aber in der räumlichen Ausdehnung ihrer Quellen bei ECoG und EEG unterscheiden. Die Unterschiede basieren möglicherweise darauf, daß mit den größeren Flächen und dem größeren Abstand der Elektroden bei EEG-Ableitungen von vornherein kohärente SP und längere Konnektivitäten zwischen den Rindenbereichen erfaßt werden.

5. Die SP-Analyse ist in ihrer Orientierung auf hochfrequente lokale Feldpotential-events eine wertvolle Ergänzung der traditionellen EEG- und ECoG-Ableitung und besonders geeignet für die noninvasive Kognitionsforschung sowie für die invasive neurologische Diagnostik am Menschen.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1 .....	18
Abbildung 4.2 .....	19
Abbildung 4.3 .....	20
Abbildung 4.4 .....	22
Abbildung 4.5 .....	23
Abbildung 4.6 .....	24
Abbildung 4.7 .....	24
Abbildung 4.8 .....	25
Abbildung 4.9 .....	26
Abbildung 4.10 .....	26
Abbildung 4.11 .....	28
Abbildung 4.12 .....	28
Abbildung 4.13 .....	31
Abbildung 4.14 .....	32
Abbildung 4.15 .....	35
Abbildung 4.16 .....	37
Abbildung 4.17 .....	39
Abbildung 4.18 .....	40
Abbildung 4.19 .....	41
Abbildung 5.1 .....	43
Abbildung 5.2 .....	44
Abbildung 5.3 .....	46
Abbildung 5.4 .....	47
Abbildung 5.5 .....	48
Abbildung 5.6 .....	50
Abbildung 5.7 .....	52
Abbildung 5.8 .....	55
Abbildung 5.9 .....	56
Abbildung 5.10 .....	58
Abbildung 5.11 .....	60
Abbildung 5.12 .....	61
Abbildung 5.13 .....	63
Abbildung 5.14 .....	65
Abbildung 5.15 .....	66
Abbildung 5.16 .....	67

Abbildung 5.17 .....	69
Abbildung 5.18 .....	70
Abbildung 5.19 .....	71
Abbildung 5.20 .....	72
Abbildung 5.21 .....	74
Abbildung 5.22 .....	75
Abbildung 5.23 .....	76
Abbildung 5.24 .....	78
Abbildung 5.25 .....	79
Abbildung 5.26 .....	80
Abbildung 5.27 .....	82
Abbildung 5.28 .....	82
Abbildung 5.29 .....	83
Abbildung 5.30 .....	84
Abbildung 5.31 .....	85
Abbildung 5.32 .....	86
Abbildung 5.33 .....	88
Abbildung 5.34 .....	89
Abbildung 5.35 .....	90
Abbildung 5.36 .....	92
Abbildung 5.37 .....	93
Abbildung 5.38 .....	94
Abbildung 5.39 .....	95
Abbildung 5.40 .....	96
Abbildung 5.41 .....	98
Abbildung 5.42 .....	98
Abbildung 5.43 .....	99
Abbildung 5.44 .....	99
Abbildung 5.45 .....	101
Abbildung 5.46 .....	103
Abbildung 5.47 .....	103
Abbildung 5.48 .....	104
Abbildung 5.49 .....	104



## 9 Literatur

- ABR1984 Abramowitz-A, Stegun-I-A: Pocketbook of Mathematical Functions. Thun - Frankfurt/Main Verlag Harri Deutsch 375-379
- ADR1936 Adrian-ED: The Spread of activity in the cerebral cortex. J. Physiol. 1936; 88: 127-161
- ARI1995 Arieli-A, Shoham-D, Hildesheim-R, Grinvald-A: Coherent spatiotemporal patterns of ongoing activity revealed by real time optical imaging coupled with single unit recording in the cat visual Cortex. J. Neurophysiol. 1995; 73: 2072-2093
- ASH1985 Ashford-JW, Fuster-JM: Occipital and inferotemporal responses to visual signals in the monkey. Exp. Neurol. 1985; 90: 444-466
- BAR1998A Bartsch-P, Krüger-H: High frequency subpotentials (SP) in the human ECoG. Evidence, amplitude time template, module, coherence and first applications. 1998 (in Vorbereitung)
- BAR1998B Bartsch-P, Krüger-H, Neumärker-KJ, Santibanez-G, Teetz-A: Alterations in spectral composition of EEG during a progressive relaxation test in female anorexic adolescents. 1998 (in Vorbereitung)
- BAU1995 Bauer-R, Brosch-M, Eckhorn-R: Different rules of spatial summation from beyond the receptive field for spike rates and oscillation amplitudes in cat visual cortex. Brain Res. 1995; 669:
- BER1929 Berger-H: Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Archiv für Psychatrie 1929; 87:
- BER1936 Berger-H: Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. XII. Mitteilung. Archiv für Psychatrie 1936; 106:
- BIG1964 Bickford-RG, Jacobson-JL, Cody-DTR: Nature of average evoked potentials to sound and other stimuli in man. Ann. NY Acad. Sci.1964; 112: 204-218
- BJO1972 Bjorck-G, Dahlquist-R: Numerische Methoden. München Wien Oldenbourg Verlag 287-300
- BRA1978 Braitenberg-V: Cortical architectonics: general and real. Brazier-MAB, Petsche-H Architectonics of cerebral cortex. New York Raven New York 1978, 443-465
- BRA1991 Braitenberg- V, Schüz-A: Anatomy of the Cortex. In :Barlow-HB, Bullock-TH, Florey-E, Grüsser-OJ, Peters-A (eds): Studies of Brain Function. 1991,
- BRE1990 Bressler-SL: The gamma wave: a cortical information carrier? Trends in Neurosci. 1990; 13: 161-162
- BRO1995 Brosch-M, Bauer-R, Eckhorn-R: Synchronous high-frequency oscillations in cat area 18.Europ.J. Neurosci. 1995; 7: 86-95
- BUZ1985 Buzsaki-G, Rappelsberger-P, Kellenyi-L: Depth profiles of hippocampal rhythmic slow activity ('theta rhythm') depend on behaviour. EEG & clin. Neurophysiol. 1985; 61:
- COO1965 Cooper-R, Winter-AL, Crow-HJ, Grey-Walter-W: Comparison of subcortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in men. EEG & clin. Neurophysiol. 1965; 18: 217-228
- CRE1983 Creutzfeldt-OD: Cortex cerebri. Springer-Verlag 1983
- DIP1985 Di-Prisco-GV, Freeman-WJ: Odor-related bulbar EEG spatial pattern analysis during appetitive conditioning in rabbits. Behav. Neurosci. 99 1985 964-978

- ECK1988 Eckhorn-R, Bauer-R, Jordan-W, Brosch-M, Kruse-W, Reitboeck- HJ: Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual Cortex? Multiple electrode and correlatin analyses in the cat. *Biol. Cybern.* 1988; 60: 121-130
- ECK1993A Eckhorn-R, Obermüller-A: Single neurons are differently involved in stimulus-specific oscillations in cat visual Cortex. *Exp. Brain Res.* 1993; 95: 177-182
- ECK1993B Eckhorn-R, Frien-A, Bauer-R, Wölbern-T, Kehr-H: High frequency (60-90 Hz) oscillations in primary visual Cortex of awake monkey. *Neuroreport* 1993; 4: 243-246
- ECK1995 Eckhorn-R, Bauer-R, Rösler-F, Kehr-H, Wölbern-T, Obermüller-A, Jürgens-E: Abschlußbericht zum DfG-Projekt „Gehirn und Kognition“ Teilthema Reiz und aufmerksamkeitsbedingte Synchronisation im Cortex. (*Ec* 53/6), 1995; 14-17
- EEC1991 Eeckman-FH, Freeman-WJ: Asymmetric sigmoid non-linearity in the rat olfactory system. *Brain Res.* 1991; 557: 13-21
- EGG1995 Eggermont-JJ, Smith-GM: Synchrony between single-unit activity and local field potentials in relation to periodicity coding in primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 1995; 73: 227-245
- ELG1984 Elger-CE, Wieser-HG; Pathophysiologie der Epilepsie. *Schw. Med. Wschr.* 1984; 114: 1278-1288
- ENG1990 Engel-AK, König-P, Gray-CM, Singer-W: Stimulus-dependent neuronal oscillations in cat visual Cortex: Inter-columnar interaction as determined by cross-correlation analysis. *Europ. J. Neurosci.* 1990; 2: 588-606
- ENG1996 Engel-K, König-P, Singer-W: Zeitliche Kodierung im Sehsystem, *Physiologie* 1996; 7: 12-21
- FRE1987A Freeman-WJ, van Dijk-BW: Spatial patterns of visual cortical fast EEG during conditioned reflex in a rhesus monkey. *Brain Res.* 1987; 422: 267-276
- FRE1987B Freeman-WJ, Baird-B: Relation of olfactory EEG to behavior: spatial analysis. *Behav. Neurosci.* 1987; 101: 393-408
- FRI1994 Frien-A, Eckhorn-R, Bauer-R, Wölbern-T, Kehr-H: Stimulus specific fast oscillations at zero phase between visual area V1 and V2 of awake monkey. *Neuroreport* 1994; 5: 2273-2277
- GAB1987 Gabriel-M, Sparenborg-SP, Stolar-N: Hippocampal control of cingulate cortical and anterior thalamic information processing during learning in rabbits. *Exp. Brain Res.* 1987; 67: 131-152
- GAB1996 Gabor-AJ, Leach-RR, Dowla-FU: Automated seizure detection using a self-organizing neural network. *EEG & clin. Neurophysiol.* 1996; 99: 257-266
- GAL1981 Galambos-R, Makeig-S, Talmachoff-PJ: A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981; 78: 2643-2647
- GAL1991 Galambos-R: A Comparison of Certain Gammaband (40Hz) Brain Rhythms in Cat and Man. In: Basar-E, Bullock-TH (eds): *Induced Rhythms in the Brain.* Boston Birkhäuser Boston 1991; 201-216
- GRA1989A Gray-CM, Singer-W: Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual Cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86: 1698-702
- GRA1992 Gray-CM, Engel-AK, König-P, Singer-W: Synchronization of oscillatory neuronal responses in cat striate cortex: temporal properties. *Vis. Neurosci.* 1992; 8: 337-347
- GRI1994 Grinvald-A, Lieke-EE, Frostig-RD, Hildesheim-R: Cortical point-spread function and long-range lateral interactions revealed by real-time optical imaging of macaque monkey primary cortex. *J. Neurosci.* 1994; 14: 2545-2568

- HEB1949 Hebb-DO: The Organization of Behavior. New York Wiley New York 1949
- JAP1938 Jasper-HH, Andrews-HL: Electroencephalography. III Normal differentiation of occipital and precentral regions in men. Neurol. Psychat. 1938; 39: 96-115
- KIN1998 Kindermann-C: Die Subpotentialanalyse: Ein Vorschlag zur Untersuchung kognitiver Prozesse im Oberflächen-EEG: Vergleich von zwanzig gesunden Probanden und drei Patienten mit eingeschränktem Bewußtsein. Med. Fakultät, Humboldt-Uni Med. Fakultät, Humboldt-Universität zu Berlin; 1998,
- KÖH1930 Köhler-W: Gestalt Psychology. London Bell & Sons London 1930
- KÖN1993 König-P, Engel-AK, Lowel-S, Singer-W: Squint affects synchronization of oscillatory responses in cat visual Cortex., Europ. J. Neurosci. 1993; 5: 501-508
- KRE1992 Kreiter-AK, Singer-W: Oscillatory neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. Europ. J. Neurosci. 1992; 4: 369-375
- KÜC1983 Küchler-G: Motorik - Steuerung der Muskeltätigkeit und begleitende Prozesse. Leipzig VEB Georg Thieme Verlag Leipzig 60, Abb. 2.13 und 2.14
- KUH1976 Kuhlo-W: The Beta Rhythms. In: A. Remond (ed): Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology Vol. 6A 1976, 29-46
- LLI1993 Llinas-R, Ribary-U: Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993; 90: 2078-2081
- LOR1992 Lorente de No-R: The cerebral cortex of the mouse (a first contribution- the „acoustic“ cortex). Somatosens. Mot. Res. 1992; 9: 3-36
- MAC1995 Mackay-WA, Mendonca-AJ: Field potential oscillatory bursts in parietal cortex before and during reach. Brain Res. 1995; 704: 167-174
- MAL1985 Malsburg-C.v.d.: Neurous structures with dynamical links. Ber. Bunsenges. f. Physik u. Chemie 1985; 89: 703-710
- MAR1996 Marshall-L, Mölle-M, Bartsch-P: Event-related gamma band activity during passive and active oddball tasks. Neuroreport 1996; 7: 1517-1520
- MAR1997 Marshall-L: Zur Beziehung zwischen ereigniskorrelierter elektroenzephalographischer Aktivität in der konventionellen Bandbreite und im Gammafrequenz-Band bei aufmerksamer Tätigkeit des Menschen. Med. Fakultät, Humboldt-Universität zu Berlin Promotionschrift, 1997
- MCM1986 McClelland-JL, Rumelhardt-DE and the PDP-Research-Group: Parallel Distributed Processing. Bd. 2 Psychological and Biological Models Cambridge MIT Press Cambridge; 1986
- MEN1996 Menon-V, Freeman-WJ, Cuttillo-BA, Desmond-JE, Ward-MF, Bressler-SL, Laxer-KD, Barbaro-N, Gevins-AS: Spatio-temporal correlations in human gamma band electrocorticograms. EEG & clin. Neurophysiol. 1996; 98: 89-102
- MIT1985 Mitzdorf-U: Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. Physiol. Rev. 1985; 65: 37-100
- MOR1981 Morin-D, Steriade-M: Development from primary to augmenting responses in the somatosensory system. Brain Res. 1981; 205: 49-66
- MUR1992 Murthy-VN, Fetz-EE: Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor Cortex of awake behaving monkeys. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992; 89: 5670-5674
- PEN1954 Penfield-WG, Jaspers-C. 1954. Zitiert nach Goff-WR, Allison-T, Vaughan-HG jr: The functional neuroanatomy of event related brain potentials. In: Callaway-E, Tueting-P, Koslow-SH (eds): New York Academic Press New York; 1-81

- PET1988 Petsche-H, Pockberger-H, Rappelsberger-P: Cortical Structure and Electrogenesis. In: Basar-E (ed): Brain Dynamics I. Springer-Verlag 1988, 123-139
- PFU1975 Pfurtscheller-G, Cooper-R: Frequency dependence of the transmission of the EEG from Cortex to scalp. EEG & clin. Neurophysiol. 1975; 38: 93-96
- PFU1993 Pfurtscheller-G, Neuper-C, Kalcher-J: 40-Hz oscillations during motor behavior in man. Neurosci. Lett. 1993; 164: 179-82
- PFU1994 Pfurtscheller-G, Flotzinger-D, Neuper-C: Differentiation between finger, toe and tongue movement in man based on 40 Hz EEG. EEG & clin. Neurophysiol. 1994; 90: 456-460
- POC1979 Pockberger-H, Petsche-H, Rappelsberger-P, Müller-Paschinger-IB, Prohaska-O: Epi- und intrakortikale Aspekte visuell evozierter Potentiale. EEG / EMG; 1979; 10: 184-93
- RAI1994 Raichle-ME, Fiez-JA, Videen-TO, MacLeod-AMK, Pardo-JV, Fox-PT, Petersen-SE: Practice-related changes in human brain functional anatomy during non-motor learning. Cerebral Cortex 1994; 4: 8-26
- RAP1993 Rappelsberger-P, Pockberger-H, Petsche-H: Sources of electric brain activity: intracortical current dipoles. Physiol. Meas. 1993; 14: A17-A20
- RIE1998 Riewe-D: Widerspiegelung der Sprachproduktion im Hochfrequenzbereich des EEG - Pilotstudie zur Anwendbarkeit der Subpotentialanalyse für die Erforschung kognitiver Prozesse. Med. Fakultät, Humboldt-Universität zu Berlin (in Vorbereitung); Promotionsschrift, 1998
- ROL1985 Roland-PE, Friberg-L: Localisation of cortical areas activated by thinking. J. Neurophysiol. 1985; 53: 1219-1243
- RUM1986 Rumelhardt-DE, McClelland-JL. and the PDP Research Group: Parallel Distributed Processing, Vol. 1: Foundations 1986
- SAN1993 Sanes-JN, Donoghue-JP: Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993; 90: 4470-4474
- SEG1988 Segev-I, Rall-W: Computational study of an excitable dendritic spine. J. Neurophysiol. 1988; 60: 499-523
- SIN1993 Singer-W: Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. Annu. Rev. Physiol. 1993; 55: 349-374
- SIN1995 Singer-W, Gray-CM: Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. Annu. Rev. Neurosci. 1995; 18: 555-586
- SOM1975 Somjen-GG: Neuroglia and spinal fluids. Annu. Rev. Physiol. 1975; 37: 163-190
- STE1976 Stepanek-E: Praktische Analyse durch Faltungsoperationen. Leipzig Akademische Verlagsgesellschaft Geest und. Portig K.-G. Leipzig 1976
- STE1993 von Stein-A, Rappelsberger-P, Filz-O, Petsche-H: EEG-Korrelate bildlicher Vorstellung: eine Amplituden- und Kohärenzuntersuchung. EEG / EMG 1993; 24: 217-224
- SZE1975 Szentagothai-J: The „module-concept“ in cerebral cortex architecture. Brain Res. 1975; 95: 475-496
- TAL1996 Tallon-Baudry-C, Bertrand-O, Delpuech-C, Pernier-J: Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. J. Neurosci. 1996; 16: 4240-4249
- TAL1997 Tallon-Baudry-C, Bertrand-O, Delpuech-C, Pernier-J: Oscillatory gamma - band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. J. Neurosci. 1997; 17: 722-734
- WEB1986 Weber-E: Grundriss der biologischen Statistik. Jena VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1986

WER1998 Werner-Th: Bedeutung, Amplituden-Zeit-Template, Modul und Kohärenz des hochfrequenten Subpotential (SP) im EEG des Menschen. Med. Fakultät, Humboldt-Universität zu Berlin (in Vorbereitung); Promotionsschrift, 1998

WIP1998 Wippermann-C: Motorische Bereitschaftspotentiale bei Patientinnen mit Anorexia nervosa: Prä- und perireaktive Potentialentwicklungen im klassischen und Hochfrequenzbereich des EEG im Vergleich zu altersadjustierten gesunden Personen. Med. Fakultät, Humboldt-Universität zu Berlin (in Vorbereitung); Promotionsschrift; 1998

### Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, daß die vorliegende Arbeit von mir selbständig und ausschließlich unter Verwendung der in der Arbeit angegebenen Literatur und der aufgeführten Hilfsmittel angefertigt wurde.

Berlin, den 06.02.1998

Hartmut Krüger

## Danksagung

An dieser Stelle sei es mir gestattet, allen herzlich Dank zu sagen, die in den letzten Jahren zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. P. Bartsch für die Überlassung des Themas und für die große Unterstützung bei der Durchführung der Experimente sowie bei der Diskussion der Ergebnisse und der Fertigstellung des Manuskripts sagen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. H.-J. Meencke für die Möglichkeit, ECoG-Daten an Patienten mit implantierten Platten abzuleiten.

Mein Dank gilt den Patientinnen und Patienten, die bei den Untersuchungen so engagiert mitgemacht haben, und Herrn Ch. Dehnicke sowie den MTA des Institut für Diagnostik und Therapie der Epilepsien GmbH für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Last but not least gebührt Frau V. Werner großer Dank für die vielen kleinen und großen Hilfeleistungen, ohne die die umfangreichen EEG-Ableitungen nicht möglich gewesen wären, und für die Übernahme der vielen Routinearbeiten bei der anschließenden Auswertung am Computer.

Berlin, den 06.02.1998

Hartmut Krüger

## Lebenslauf

Name: Hartmut Willi Hermann Krüger

Anschrift: Friedastraße 7B, 10317 Berlin

Geburtsdatum: 03.03.1952

Geburtsort: 17389 Anklam

Schulbildung: a) Besuch der Oberschulen in Bad Freienwalde, Biesenthal und Aschersleben  
vom 01.09.1958 bis 31.08.1968  
  
b) Berufsausbildung mit Abitur in der Berufsschule des Kombinats „VEB Chemische Werke BUNA“ zum Chemiefacharbeiter mit Abitur  
vom 01.09.1968 bis 31.08.1971

Schulabschluß: Abitur 1971 (gut)

Armee: Grundwehrdienst November 1971 bis April 1973;  
Grenztruppen der DDR

Hochschule: Studium der Physik an der Sektion Physik der Humboldt-Universität zu Berlin  
vom 01.09.1973 bis 31.08.1978

Hochschulabschluß: Diplomphysiker 1978 (gut)  
Diplomarbeit zum Titel  
„Berechnung des Feldstärkeverlaufs an der Oberfläche und in den oberflächennahen Schichten von pn-Übergängen bei hohen Sperrspannungen“

Postgraduale Ausbildung: Studium an der Akademie für ärztliche Fortbildung und der Biophysikalischen Gesellschaft der DDR mit dem Abschluß „Fachphysiker der Medizin, Spezialisierung Biophysik“  
vom 01.04.1984 bis 31.12.1988



- Tätigkeiten seit 1978:
- a) Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für anorganische Chemie der Akademie der Wissenschaften der DDR in der Abt. Materialeigenschaften von hochfesten Keramiken  
vom 01.09.1978 bis 31.03.1982
  - b) Problemanalytiker (EDV), später wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abt. Elektrophysiologie und Akustik der HNO-Klinik des Bereiches Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin  
vom 01.04.1982 bis 28.02.1990
  - c) wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abt. für Neurophysiologie des Institut für Physiologie des Bereiches Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin  
vom 01.03.1990 bis 29.02.1996
  - d) Medizinphysiker im Institut für Diagnostik der Epilepsien GmbH, Epilepsie-Zentrum Berlin am evangelischen Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge 10365 Berlin Herzbergstr. 79  
seit 01.03.1996
- Familienstand: geschieden
- Kinder: Gundula Krüger (08.03.1976)

Berlin, den 06.02.1998

Hartmut Krüger